

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
4. Dezember 2003 (04.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/099268 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/135**,  
31/137, 31/485

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/05529

(22) Internationales Anmeldedatum:  
27. Mai 2003 (27.05.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 24 107.4 29. Mai 2002 (29.05.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,  
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **CHRISTOPH**,  
**Thomas** [DE/DE]; Schilderstrasse 42, 52080 Aachen  
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMBINATION OF SELECTED OPIOIDS WITH OTHER ACTIVE SUBSTANCES FOR USE IN THE THERAPY  
OF URINARY INCONTINENCE

(54) Bezeichnung: KOMBINATION AUSGEWÄHLTER OPIOIDE MIT ANDEREN WIRKSTOFFEN ZUR THERAPIE DER  
HARNINKONTINENZ

(57) Abstract: The invention relates to the use of a combination of the compounds of group A, especially opioids, with the com-  
pounds of group B for producing a drug for the treatment of urinary urgency or urinary incontinence. The invention also relates to  
corresponding drugs and to a method for treating urinary urgency or urinary incontinence.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Kombination von Verbindungen der Gruppe A, insbesondere  
Opioiden, und Verbindungen der Gruppe B zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw.  
Harninkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkonti-  
nenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.



**WO 03/099268 A1**

**Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen**  
**(eigenes Zeichen: G 3132)**

**Kombination ausgewählter Opioiden mit anderen Wirkstoffen zur**  
**Therapie der Harninkontinenz**

5

Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Kombination von Verbindungen der Gruppe A, insbesondere Opioiden, und Verbindungen der Gruppe B, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

10

Harninkontinenz ist der unwillkürliche Harnabgang. Dieser tritt unkontrolliert auf, wenn der Druck innerhalb der Harnblase den Druck übersteigt, der zum Schließen des Harnleiters notwendig ist. Ursachen können zum einen ein erhöhter interner Blasendruck (z. B. durch Detrusorinstabilität) mit der Folge der Dranginkontinenz und zum anderen ein erniedrigter Sphinkterdruck (z. B. nach Geburt oder chirurgischen Eingriffen) mit der Folge der Streßinkontinenz sein. Der Detrusor ist die grob gebündelte mehrschichtige Blasenwandmuskulatur, deren Kontraktion zur Harnentleerung führt, der Sphinkter der Schließmuskel der Harnröhre. Es treten Mischformen dieser Inkontinenzarten sowie die sogenannte Überflußinkontinenz (z. B. bei benigner Prostatahyperplasie) oder Reflexinkontinenz (z. B. nach Rückenmarksschädigungen) auf. Näheres dazu findet sich bei Chutka, D. S. und Takahashi, P. Y., 1998, Drugs 560: 587-595.

15

20

25

30

Harndrang ist der auf Harnentleerung (Miktion) abzielende Zustand vermehrter Blasenmuskelspannung bei Annäherung an die Blasenkapazität (bzw. bei deren Überschreitung). Dabei wirkt diese Anspannung als Miktionsreiz. Unter einem vermehrten Harndrang versteht man dabei insbe-

sondere das Auftreten vorzeitigen oder gehäuften manchmal sogar  
schmerzhaften Harndrangs bis hin zum sog. Harnzwang. Das führt in der  
Folge zu einer deutlich häufigeren Miktion. Ursachen können u.a. Harn-  
blasenentzündungen und neurogene Blasenstörungen sowie auch  
5 Blasentuberkulose sein. Es sind aber noch nicht alle Ursachen geklärt.

Vermehrter Harndrang wie auch Harninkontinenz werden als extrem un-  
angenehm empfunden und es besteht ein deutlicher Bedarf bei von diesen  
Indikationen betroffenen Personen, eine möglichst langfristige Verbes-  
10 serung zu erreichen.

Üblicherweise werden vermehrter Harndrang und insbesondere Harnin-  
kontinenz medikamentös mit Substanzen behandelt, die an den Reflexen  
des unteren Harntraktes beteiligt sind (Wein, A. J., 1998, Urology 51  
15 (Suppl. 21): 43 – 47). Meistens sind dies Medikamente, die eine hem-  
mende Wirkung auf den Detrusormuskel, der für den inneren Blasendruck  
verantwortlich ist, haben. Diese Medikamente sind z. B. Parasympatholy-  
tika wie Oxybutynin, Propiverin oder Tolterodin, trizyklische Antidepressiva  
wie Imipramin oder Muskelrelaxantien wie Flavoxat. Andere Medikamente,  
20 die insbesondere den Widerstand der Harnröhre oder des Blasenhalses  
erhöhen, zeigen Affinitäten zu  $\alpha$ -Adrenorezeptoren wie Ephedrin, zu  $\beta$ -  
Adrenorezeptoren wie Clenbutarol oder sind Hormone wie Östradiol.

Einen genauen Einblick in die verwendeten Therapeutika und  
25 Therapiemethoden, insbesondere bezüglich der Antimuskarinika und  
anderer peripher wirkender Stoffe, gibt hier der Übersichtsartikel von K.E.  
Andersson et al. „The pharmacological treatment of urinary incontinence“,  
BJU International (1999), 84, 923 – 947.

30 Auch bestimmte Diarylmethylpiperazine und -piperidine sind für diese  
Indikation in der WO 93/15062 beschrieben. Ebenso wurde für Tramadol  
ein positiver Effekt auf die Blasenfunktion in einem Rattenmodell

rhythmischer Blasenkontraktionen nachgewiesen (Nippon-Shinyaku, WO 98/46216). Weiterhin gibt es in der Literatur Untersuchungen zur Charakterisierung der opioden Nebenwirkung Harnretention, woraus sich einige Hinweise auf die Beeinflussung der Blasenfunktionen durch schwache Opioide wie Diphenoxylat (Fowler et al., 1987 J. Urol 138:735-738) und Meperidin (Doyle and Briscoe, 1976 Br J Urol 48:329-335), durch gemischte Opioidagonisten / -antagonisten wie Buprenorphin (Malinovsky et al., 1998 Anesth Analg 87:456-461; Drenger and Magora, 1989 Anesth Analg 69:348-353), Pentazocin (Shimizu et al. (2000) Br. J. Pharmacol. 131 (3): 610 – 616) und Nalbuphin (Malinovsky et al., 1998, a.a.O), sowie durch starke Opioide wie Morphin (Malinovsky et al., 1998 a.a.O; Kontani und Kawabata, (1988); Jpn J Pharmacol. Sep;48(1):31) und Fentanyl (Malinovsky et al., 1998 a.a.O) ergeben. Allerdings erfolgten diese Untersuchungen zumeist in analgetisch wirksamen Konzentrationen.

Bei den hier in Frage kommenden Indikationen ist zu beachten, daß es sich im allgemeinen um sehr langfristige medikamentöse Anwendungen handelt und sich die Betroffenen im Gegensatz zu vielen Situationen, in denen Analgetika eingesetzt werden, einer sehr unangenehmen, aber nicht unaushaltbaren Situation gegenüber sehen. Daher ist hier - noch mehr als bei Analgetika - darauf zu achten, Nebenwirkungen zu vermeiden, will der Betroffene nicht ein Übel gegen das andere tauschen. Auch sind bei einer dauerhaften Harninkontinenzbehandlung auch analgetische Wirkungen weitgehend unerwünscht.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Stoffe oder Stoffkombinationen aufzufinden, die zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz hilfreich sind und bei den wirksamen Dosen bevorzugt gleichzeitig geringere Nebenwirkungen und/oder analgetische Wirkungen zeigen als aus dem Stand der Technik bekannt, insbesondere einen synergistischen Effekt zur Behandlung der Harninkontinenz zeigen.



Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß eine Kombination aus Verbindungen der Gruppe A, die Opiode und andere zentralwirkende Substanzen, die mit Opioid-Rezeptoren wechselwirken und deren Effekte durch Naloxon antagonisiert werden können, oder insbesondere Substanzen, die über einen Opiat-Rezeptor, insbesondere den  $\mu$ -Rezeptor, wirken, umfaßt, und Verbindungen der Gruppe B, die Muskarinantagonisten, und andere überwiegend peripher wirkende, in der Harninkontinenz bekanntermaßen wirksame Substanzen umfaßt, eine hervorragende Wirkung auf die Blasenfunktion besitzen. Weiter erwiesen sich diese Kombinationen - deutlich über das Erwartete hinaus - bereits bei sehr geringen Dosen als so wirksam, daß die kombinierten Wirkstoffe niedrig dosiert eingesetzt werden konnten. Dadurch ist zu erwarten, daß sonst bei höheren notwendigen Dosierungen auftretende Nebenwirkungen deutlich zurückgehen werden, während die therapeutische Wirkung durch diese Kombination aus peripherem, überwiegend direkt auf die Blase oder Blasenmuskulatur wirkendem, antimuskarinem Effekt und zentralem Opioid-Effekt bzw.  $\mu$ -Rezeptor-Effekt voll erhalten bleibt.

Dementsprechend ist Erfindungsgegenstand die Verwendung einer Wirkstoffkombination aus wenigstens einer der **Verbindungen A** und wenigstens einer der **Verbindungen B**, mit **Verbindung A** ausgewählt aus:

**Gruppe a)** enthaltend:

Tramadol, O-Demethyltramadol, oder O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder

Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder  
Diastereomers;

**Gruppe b)** enthaltend:

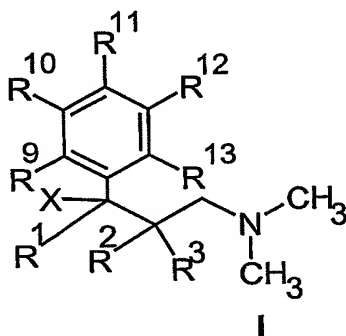
- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Diphenoxylat
- Ethylmorphin
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Pethidin (Meperidine)
- Tilidin
- Tramadol
- Viminol
- Butorphanol
- Dextromoramid
- Dezocin
- Diacetylmorphin (Heroin)
- Hydrocodon
- Hydromorphon
- Ketobemidon
- Levomethadon
- Levomethadyl-Acetate ( $l$ - $\alpha$ -Acetylmethadol (LAAM))
- Levorphanol
- Morphin
- Nalorphin
- Oxycodon
- Pentazocin
- Piritramide

- Alfentanil
- Buprenorphin
- Etorphin
- Fentanyl
- Remifentanil
- Sufentanil

als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren, gegebenenfalls in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

**Gruppe c)** enthaltend:

1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen gemäß allgemeiner **Formel I**



, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder  $\text{OC(O)R}^7$  mit  $\text{R}^7$  ausgewählt aus  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

5

$\text{R}^1$  ausgewählt ist aus  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

10

$\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H oder  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

15

$\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  zusammen einen gesättigten  $\text{C}_{4-7}$ -Cycloalkylrest bilden, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

20

$\text{R}^9$  bis  $\text{R}^{13}$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , OH, SH,  $\text{OR}^{14}$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SR}^{14}$ ,  $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ,  $\text{SOCH}_3$ ,  $\text{SOCF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CF}_3$ , CN,  $\text{COOR}^{14}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

25

mit  $\text{R}^{14}$  ausgewählt aus  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

PO(O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, CO(OC<sub>1-5</sub>-Alkyl),  
CONH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl), CO(C<sub>1-5</sub>-Alkyl), CO-CHR<sup>17</sup>-  
NHR<sup>18</sup>, CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sup>15</sup>, mit R<sup>15</sup> ortho-OCOC<sub>1-3</sub>-Alkyl oder  
meta- oder para-CH<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub> mit R<sup>16</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder  
4-Morpholino, wobei in den Resten R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> die  
Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder  
ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach  
substituiert sein können;

mit R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> jeweils unabhängig voneinander  
ausgewählt aus H; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,  
gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder  
mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl,  
jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

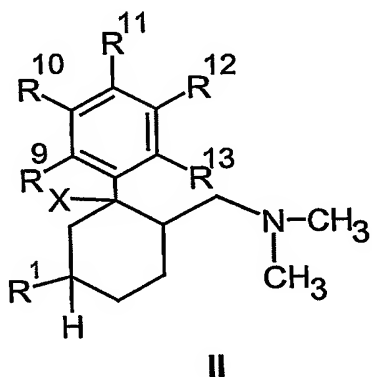
R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> oder R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> zusammen einen OCH<sub>2</sub>O-,  
OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH<sub>3</sub>)O-,  
OC(CH<sub>3</sub>)=CH-, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- oder OCH=CHO-Ring bilden,

als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch  
verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch  
verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit  
Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form  
der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen  
ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen  
Enantiomers oder Diastereomers;

Gruppe d) enthaltend:

5

substituierte 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-  
cyclohexanverbindungen gemäß allgemeiner Formel II



10

, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R<sup>7</sup> mit R<sup>7</sup>  
ausgewählt aus C<sub>1-3</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt  
oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach  
substituiert,

15

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Benzyl, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>2</sub>-  
C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Cl oder F und

20

R<sup>9</sup> bis R<sup>13</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H,  
F, Cl, Br, I, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, SH, OR<sup>14</sup>, OCF<sub>3</sub>, SR<sup>14</sup>,  
NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, SOCH<sub>3</sub>, SOCF<sub>3</sub>; SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CN, COOR<sup>14</sup>, NO<sub>2</sub>,  
CONR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder

ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;  
 Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

5

mit R<sup>14</sup> ausgewählt aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl; Pyridyl, Thienyl,  
 Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils  
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;  
 PO(O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, CO(OC<sub>1-5</sub>-Alkyl),  
 CONH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl), CO(C<sub>1-5</sub>-Alkyl), CO-CHR<sup>17</sup>-  
 NHR<sup>18</sup>, CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sup>15</sup>, mit R<sup>15</sup> ortho-OCOC<sub>1-3</sub>-Alkyl oder  
 meta- oder para-CH<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub> mit R<sup>16</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder  
 4-Morpholino, wobei in den Resten R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> die  
 Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder  
 ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach  
 substituiert sein können;

10

15

mit R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> jeweils unabhängig voneinander  
 ausgewählt aus H; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,  
 gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder  
 mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl,  
 jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

20

oder

25

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> oder R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> zusammen einen OCH<sub>2</sub>O-,  
 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH<sub>3</sub>)O-,  
 OC(CH<sub>3</sub>)=CH-, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- oder OCH=CHO-Ring bilden,  
 als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch  
 verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch  
 verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit  
 Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form

30

der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

5

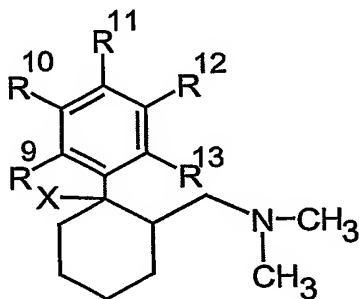
und/oder

**Gruppe e)** enthaltend:

10

6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen gemäß allgemeiner **Formel III**

15



**III**

20

, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R<sup>7</sup> mit R<sup>7</sup> ausgewählt aus C<sub>1-3</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt



oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, und

5 R<sup>9</sup> bis R<sup>13</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, SH, OR<sup>14</sup>, OCF<sub>3</sub>, SR<sup>14</sup>, NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, SOCH<sub>3</sub>, SOCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CN, COOR<sup>14</sup>, NO<sub>2</sub>, CONR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder  
10 mehrfach substituiert;

mit R<sup>14</sup> ausgewählt aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;  
15 PO(O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, CO(OC<sub>1-5</sub>-Alkyl), CONH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl), CO(C<sub>1-5</sub>-Alkyl), CO-CHR<sup>17</sup>-NHR<sup>18</sup>, CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sup>15</sup>, mit R<sup>15</sup> ortho-OCOC<sub>1-3</sub>-Alkyl oder meta- oder para-CH<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub> mit R<sup>16</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder  
20 ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

mit R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder  
25 mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

5 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> oder R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> zusammen einen OCH<sub>2</sub>O-,  
OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH<sub>3</sub>)O-,  
OC(CH<sub>3</sub>)=CH-, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- oder OCH=CHO-Ring bilden,

10 mit der Maßgabe, daß, wenn R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen,  
und einer von R<sup>10</sup> oder R<sup>12</sup> H und der andere OCH<sub>3</sub> entspricht, X  
nicht OH sein darf,

15 als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch  
verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch  
verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit  
Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form  
der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen  
ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen  
Enantiomers oder Diastereomers;

20 **und mit wenigstens einer der Verbindungen B, ausgewählt aus:**

den Antimuskarinika: Atropin, Oxybutinin, Propiverin,  
Propanthelin, Emepronium, Trospium, Tolterodin,  
Darifenacin und  $\alpha,\alpha$ -Diphenylelessigsäure-4-(N-methyl-  
piperidyl)-ester, sowie Duloxetine, Imipramin und  
25 Desmopressin,

sowie

30 Venlafaxin, Fesoterodin, Solifenacin (YM905),  
Resiniferatoxin, Cizolirtine, Nitro-Flurbiprofen, HCT1026,

Talnetant, TAK-637, SL 251039, R 450, Rec 15/3079, (-)-DDMS, NS-8 und/oder DRP-001

5 als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch  
verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer  
physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze  
bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw.  
Säuren, gegebenenfalls in Form der Enantiomere,  
Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer  
10 Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen  
Enantiomers oder Diastereomers;

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem  
Harndrang bzw. Harninkontinenz.

15 Überraschenderweise hatte sich herausgestellt, daß die Kombination der  
genannten Substanzen bestimmte physiologische Parameter, die bei ver-  
mehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz von Bedeutung sind, deutlich  
positiv beeinflussen. Jede einzelne dieser Veränderungen kann eine  
20 deutliche Erleichterung im symptomatischen Bild von betroffener Patienten  
bedeuten.

Die Verbindungen der Gruppe B wirken überwiegend peripher in der  
Harninkontinenz. Dabei ist Venlafaxin ein selektiver Noradrenalin Reuptake  
25 Inhibitor mit Wirksamkeit in der Stressinkontinenz (Bae J.H. et al., BJU  
International 2001, 88, 771, 775). Fesoterodin ist ein von Schwarz Pharma  
entwickelter mACh Antagonist. Solifenacin (YM905) ist ein von  
Yamanouchi entwickelter mACh Antagonist. Resiniferatoxin ist ein von  
Afferon, Mundipharma und ICOS entwickelter VR1-Agonist (allerdings  
30 insbesondere zur lokalen Anwendung). Cizolirtine ist eine im Europäischen  
Patent EP 289 380 B1 beschriebene Verbindung (2-[phenyl(1-methyl-1H-  
pyrazole-5-yl)methoxy]-N,N-dimethylethanamine, die auch als 5-[alpha -(2-

dimethylaminoethoxy)benzyl]-1-methyl-1H-pyrazole oder 5-[[N,N-dimethylaminoethoxy)phenyl]methyl]-1-methyl-1H-pyrazole) bezeichnet werden kann) mit bisher unbekanntem Wirkmechanismus, die von der Firma Esteve (ES) klinisch in der Harninkontinenz untersucht wird. Nitro-Flurbiprofen und HCT-1026 sind zwei von NicOx entwickelte auf NO + COX wirkende Stoffe. Talnetant ist ein von Glaxo Smith Kline entwickelter NK Antagonist. TAK-637 ist ein von Takeda entwickelter NK Antagonist. SL 251039 ist ein von Sanofi entwickelter  $\alpha_1$ AR Agonist. R 450 ist ein von Roche entwickelter  $\alpha_1$ AR Agonist. Rec 15/3079 ist ein von Recordati entwickelter 5HT<sub>1A</sub>-Antagonist. (-)-DDMS ist eine von Sepracor entwickelte Substanz, die auf NA + D wirkt. NS-8 ist eine von Nippon Shinyaku entwickelte Substanz, die auf PCA wirkt. DRP-001 ist eine von Sosei für die Dranginkontinenz entwickelte Substanz mit unbekanntem Wirkmechanismus.

15

Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Resten gesättigte und ungesättigte (aber nicht aromatische), verzweigte, unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Dabei steht C<sub>1-2</sub>-Alkyl für C1- oder C2-Alkyl, C<sub>1-3</sub>-Alkyl für C1-, C2- oder C3-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl für C1-, C2-, C3- oder C4-Alkyl, C<sub>1-5</sub>-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4- oder C5-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5- oder C6-Alkyl, C<sub>1-7</sub>-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Alkyl, C<sub>1-8</sub>-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- oder C10-Alkyl und C<sub>1-18</sub>-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- oder C18-Alkyl. Weiter steht C<sub>3-4</sub>-Cycloalkyl für C3- oder C4-Cycloalkyl, C<sub>3-5</sub>-Cycloalkyl für C3-, C4- oder C5-Cycloalkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Cycloalkyl, C<sub>4-5</sub>-Cycloalkyl für C4- oder C5-Cycloalkyl, C<sub>4-6</sub>-Cycloalkyl für C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkyl für C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl für C5- oder C6-

30

Cycloalkyl und C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl für C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl. In Bezug auf Cycloalkyl umfaßt der Begriff auch gesättigte Cycloalkyle, in denen ein oder 2 Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom, S, N oder O ersetzt sind.

Unter den Begriff Cycloalkyl fallen aber insbesondere auch ein- oder  
5 mehrfach, vorzugsweise einfach, ungesättigte Cycloalkyle ohne Heteroatom im Ring, solange das Cycloalkyl kein aromatisches System darstellt. Vorzugsweise sind die Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Reste Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl, Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Di-  
10 methylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Cyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, aber auch Adamantyl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> oder CH<sub>2</sub>OH sowie Pyrazolinon, Oxopyrazolinon, [1,4]Dioxan oder Dioxolan.

15 Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cycloalkyl – solange dies nicht ausdrücklich anders definiert ist - unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution mindestens eines (gegebenenfalls auch mehrerer) Wasserstoffreste(s) durch F, Cl, Br, I,  
20 NH<sub>2</sub>, SH oder OH, wobei unter „mehrfach substituiert“ bzw. „substituiert“ bei mehrfacher Substitution zu verstehen ist, daß die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF<sub>3</sub> oder an verschiedenen Stellen wie  
25 im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl<sub>2</sub>. Besonders bevorzugte Substituenten sind hier F, Cl und OH. In Bezug auf Cycloalkyl kann der Wasserstoffrest auch durch OC<sub>1-3</sub>-Alkyl oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl (jeweils ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert), insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, CF<sub>3</sub>, Methoxy oder Ethoxy, ersetzt sein.

30

Unter dem Begriff (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> ist -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- und CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- zu verstehen, unter

(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> ist -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- und -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- zu verstehen, unter (CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub> ist -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- und -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- zu verstehen, etc.

5 Unter einem Aryl-Rest werden Ringsysteme mit mindestens einem aromatischen Ring aber ohne Heteroatome in auch nur einem der Ringe verstanden. Beispiele sind Phenyl-, Naphthyl-, Fluoranthenyl-, Fluorenyl-, Tetralinyl- oder Indanyl, insbesondere 9H-Fluorenyl- oder Anthracenyl-Reste, die unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein  
10 können.

Unter einem Heteroaryl-Rest werden heterocyclische Ringsysteme mit mindestens einem ungesättigten Ring verstanden, die ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel  
15 enthalten und auch einfach oder mehrfach substituiert sein können. Beispielhaft seien aus der Gruppe der Heteroaryle Furan, Benzofuran, Thiophen, Benzothiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin, Benzo-1,2,5 thiadiazol, Benzothiazol, Indol, Benzotriazol, Benzodioxolan, Benzodioxan, Carbazol, Indol und Chinazolin  
20 aufgeführt.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Aryl und Heteroaryl unter substituiert die Substitution des Aryls oder Heteroaryls mit R<sup>23</sup>, OR<sup>23</sup> einem Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, einem CF<sub>3</sub>, einem CN, einem NO<sub>2</sub>,  
25 einem NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, einem C<sub>1-6</sub>-Alkyl (gesättigt), einem C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, einem C<sub>3-8</sub>-Cycloalkoxy, einem C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder einem C<sub>2-6</sub>-Alkylen.

Dabei steht der Rest R<sup>23</sup> für H, einen C<sub>1-10</sub>-Alkyl-, vorzugsweise einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, einen Aryl- oder Heteroaryl- oder für einen über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl  
30

und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

5 die Reste  $R^{24}$  und  $R^{25}$ , gleich oder verschieden, für H, einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeuten, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

10 oder die Reste  $R^{24}$  und  $R^{25}$  bedeuten zusammen  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2NR^{26}CH_2CH_2$  oder  $(CH_2)_{3-6}$ , und

15 der Rest  $R^{26}$  für H, einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl-, oder Heteroaryl- Rest oder für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen.

20 Unter dem Begriff Salz ist jegliche Form des erfindungsgemäßen Wirkstoffes zu verstehen, in dem dieser eine ionische Form annimmt bzw. geladen ist und mit einem Gegenion (einem Kation oder Anion) gekoppelt ist bzw. sich in Lösung befindet. Darunter sind auch Komplexe des Wirkstoffes mit anderen Molekülen und Ionen zu verstehen, insbesondere Komplexe, die über ionische Wechselwirkungen komplexiert sind.

25 Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Kationen oder Basen versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen - meist einer (deprotonierten) Säure - als Anion mit mindestens einem, vorzugsweise anorganischen, Kation, die  
30 physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder

Säugetier – verträglich sind. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch mit  $\text{NH}_4^+$ , insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

5

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Anionen oder Säuren versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen – meist, beispielsweise am Stickstoff, protoniert - als Kation mit mindestens einem Anion, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Insbesondere versteht man darunter im Sinne dieser Erfindung das mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildete Salz, nämlich Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Beispiele für physiologisch verträgliche Salze bestimmter Säuren sind Salze der: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1,6-benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethylbenzoessäure,  $\alpha$ -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid-Salz.

25

Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jeder beschriebenen Verwendung und jedem der beschriebenen Arzneimittel sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

30



Verbindungen der **Gruppe c)** und deren Herstellung sind aus der DE 44 26 245 A1 bzw. der US 6,248,737 bekannt. Verbindungen der **Gruppe d)** und **e)** und deren Herstellung sind aus der DE 195 25 137 A1 bzw. US 5,733,936 bzw. US RE37355E bekannt.

5

In einer bevorzugten Ausführungsform gilt für die erfindungsgemäße Verwendung, daß die **Verbindung A** in **Gruppe a)** ausgewählt ist aus:

10

Tramadol, (+)-Tramadol, (+)-O-Demethyltramadol oder (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol, vorzugsweise Tramadol oder (+)-Tramadol, insbesondere (+)-Tramadol.

15

In einer bevorzugten Ausführungsform gilt für die erfindungsgemäße Verwendung, daß die **Verbindung A** in **Gruppe b)** ausgewählt ist aus:

- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Diphenoxylat
- Ethylmorphin
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Pethidin (Meperidine)
- Tilidin
- Viminol
- Butorphanol
- Dezocin
- Nalorphin
- Pentazocin
- Buprenorphin

, vorzugsweise

- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Tilidin
- Buprenorphin

5

In einer bevorzugten Ausführungsform gilt für die erfindungsgemäße Verwendung, daß die **Verbindung A** in **Gruppe c)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß **Formel I** für die gilt:

10

X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH<sub>3</sub> oder H, vorzugsweise OH, F, OC(O)CH<sub>3</sub> oder H,

15

**und/oder**

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus

20

C<sub>1-4</sub>-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> oder t-Butyl, insbesondere CH<sub>3</sub> oder C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

**und/oder**

$R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

5 H,  $C_{1-4}$ -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ , i-Propyl oder t-Butyl, insbesondere H oder  $CH_3$ , vorzugsweise  $R^3 = H$ ,

oder

10  $R^2$  und  $R^3$  zusammen einen  $C_{5-6}$ -Cycloalkylrest bilden, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, vorzugsweise gesättigt und unsubstituiert, insbesondere Cyclohexyl.

und/oder

15  $R^9$  bis  $R^{13}$ , wobei 3 oder 4 der Reste  $R^9$  bis  $R^{13}$  H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20 H, Cl, F, OH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$  oder  $C_{1-4}$ -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;  $OR^{14}$  oder  $SR^{14}$ , mit  $R^{14}$  ausgewählt aus  $C_{1-3}$ -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

25 vorzugsweise H, Cl, F, OH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$  oder  $SCH_3$

oder  $R^{12}$  und  $R^{11}$  einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere

30 wenn  $R^9$ ,  $R^{11}$  und  $R^{13}$  H entsprechen, einer von  $R^{10}$  oder  $R^{12}$  auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, vorzugsweise OH, CF<sub>2</sub>H, OCH<sub>3</sub> oder SCH<sub>3</sub>

5 oder,

wenn R<sup>9</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen und R<sup>11</sup> OH, OCH<sub>3</sub>, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R<sup>10</sup> oder R<sup>12</sup> auch H entspricht, während der andere OH, OCH<sub>3</sub>, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

10

oder,

wenn R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen, R<sup>11</sup> ausgewählt ist aus CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, Cl oder F, vorzugsweise F,

15

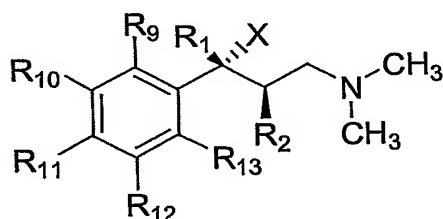
oder,

wenn R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> H entsprechen, einer von R<sup>9</sup> oder R<sup>13</sup> auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> oder OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>.

20

Dabei ist es für Verbindungen der **Gruppe c)** besonders bevorzugt, wenn gilt, daß Verbindungen der **Formel I** mit R<sup>3</sup> = H in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia

25



**la**

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden

**und/oder**

daß die Verbindungen der **Formel I** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn **Verbindung A** ausgewählt aus folgender Gruppe verwendet wird:

- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol,
- (3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propylester,
- (1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-

- phenyl)-propan-1-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (2RS,3RS)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol und
- (+)-(2R,3R)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

5 In einer bevorzugten Ausführungsform gilt für die erfindungsgemäße Verwendung, daß die **Verbindung A in Gruppe d)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß **Formel II** für die gilt, daß:

X ausgewählt ist aus

10 OH, F, Cl, OC(O)CH<sub>3</sub> oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere OH,

**und/oder**

15 R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus

C<sub>1-4</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub>, OH, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Cl oder F, vorzugsweise OH, CF<sub>3</sub> oder CH<sub>3</sub>,

20 **und/oder**

R<sup>9</sup> bis R<sup>13</sup>, wobei 3 oder 4 der Reste R<sup>9</sup> bis R<sup>13</sup> H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, mit R<sup>14</sup> ausgewählt aus C<sub>1-3</sub>-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

5

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> oder SCH<sub>3</sub>

oder R<sup>12</sup> und R<sup>11</sup> einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden,

10

insbesondere

wenn R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen, einer von R<sup>10</sup> oder R<sup>12</sup> auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

15

Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, vorzugsweise OH, CF<sub>2</sub>H, OR<sup>14</sup> oder SCH<sub>3</sub>, insbesondere OH oder OC<sub>1-3</sub>-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH<sub>3</sub>,

oder,

20

wenn R<sup>9</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen und R<sup>11</sup> OH, OCH<sub>3</sub>, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R<sup>10</sup> oder R<sup>12</sup> auch H entspricht, während der andere OH, OCH<sub>3</sub>, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

25

oder,

wenn R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen, R<sup>11</sup> ausgewählt ist aus CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, Cl oder F, vorzugsweise F,

30

oder,

wenn  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  H entsprechen, einer von  $R^9$  oder  $R^{13}$  auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH,  $OC_2H_5$  oder  $OC_3H_7$ ,

5

ganz insbesondere bevorzugt,

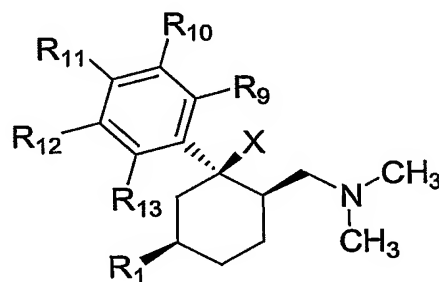
wenn  $R^9$ ,  $R^{11}$  und  $R^{13}$  H entsprechen, einer von  $R^{10}$  oder  $R^{12}$  auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

10

Cl, F, OH, SH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{14}$  oder  $SR^{14}$ , vorzugsweise OH oder  $OR^{14}$ , insbesondere OH oder  $OC_{1-3}$ -Alkyl, vorzugsweise OH oder  $OCH_3$ .

15

Dabei ist es für Verbindungen der **Gruppe d)** besonders bevorzugt, wenn gilt, daß Verbindungen der **Formel II** in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration **IIa**

**IIa**

20

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden,

25

**und/oder**



daß die Verbindungen der **Formel II** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

5

Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn **Verbindung A** ausgewählt aus folgender Gruppe verwendet wird:

- (1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (+)-(1R,3R,6R)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (1RS,3SR,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (+)-(1R,2R,5S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-methyl-cyclohexyl)-phenol oder
- (1RS,2RS,5RS)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-trifluoromethyl-cyclohexyl)-phenol,

10

vorzugsweise als Hydrochlorid.

In einer bevorzugten Ausführungsform gilt für die erfindungsgemäße Verwendung, daß die **Verbindung A** in **Gruppe e)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß **Formel III** für die gilt, daß:

15

X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH<sub>3</sub> oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere F oder H.

20

**und/oder**

$R^9$  bis  $R^{13}$ , wobei 3 oder 4 der Reste  $R^9$  bis  $R^{13}$  H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

5 H, Cl, F, OH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$  oder  $C_{1-4}$ -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;  $OR^{14}$  oder  $SR^{14}$ , mit  $R^{14}$  ausgewählt aus  $C_{1-3}$ -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

10 vorzugsweise H, Cl, F, OH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$  oder  $SCH_3$  oder  $R^{12}$  und  $R^{11}$  einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere dadurch gekennzeichnet, daß,

15 wenn  $R^9$ ,  $R^{11}$  und  $R^{13}$  H entsprechen, einer von  $R^{10}$  oder  $R^{12}$  auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

20 Cl, F, OH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{14}$  oder  $SR^{14}$ , vorzugsweise OH,  $CF_2H$ ,  $OR^{14}$  oder  $SCH_3$ , insbesondere OH oder  $OC_{1-3}$ -Alkyl, vorzugsweise OH oder  $OCH_3$ ,

oder,

25 wenn  $R^9$  und  $R^{13}$  H entsprechen und  $R^{11}$  OH,  $OCH_3$ , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von  $R^{10}$  oder  $R^{12}$  auch H entspricht, während der andere OH,  $OCH_3$ , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

oder,

30

wenn  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$  und  $R^{13}$  H entsprechen,  $R^{11}$  ausgewählt ist aus  $CF_3$ ,  $CF_2H$ , Cl oder F, vorzugsweise F,

oder,

5

wenn  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  H entsprechen, einer von  $R^9$  oder  $R^{13}$  auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH,  $OC_2H_5$  oder  $OC_3H_7$ ,

10

ganz insbesondere bevorzugt,

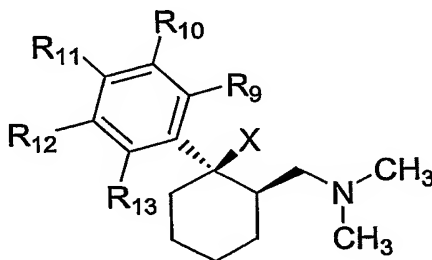
wenn  $R^9$ ,  $R^{11}$  und  $R^{13}$  H entsprechen, einer von  $R^{10}$  oder  $R^{12}$  auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

15

Cl, F, OH, SH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{14}$  oder  $SR^{14}$ , vorzugsweise OH oder  $OR^{14}$ , insbesondere OH oder  $OC_{1-3}$ -Alkyl, vorzugsweise OH oder  $OCH_3$ .

20

Dabei ist es für Verbindungen der **Gruppe e)** besonders bevorzugt, wenn gilt, daß Verbindungen der **Formel III** in Form ihrer Diastereomeren mit der relativen Konfiguration IIIa



IIIa

25

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden

5        **und/oder**

10        , daß die Verbindungen der **Formel III** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn **Verbindung A** ausgewählt aus folgender Gruppe verwendet wird:

- 15
  - (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-phenol,
  - (+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol
  - oder
  - (-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,
- vorzugsweise als Hydrochlorid.

Für eine besonders bevorzugte Verwendung gilt, daß die **Verbindung B** ausgewählt ist aus:

20        Darifenacin, Duloxetin, Oxybutinin oder Tolterodin,

vorzugsweise ausgewählt ist aus

25        Duloxetin, Oxybutinin oder Tolterodin,

vorzugsweise ausgewählt ist aus

Oxybutinin oder Tolterodin.

Für eine andere besonders bevorzugte Verwendung gilt, daß die **Verbindung B** ausgewählt ist aus:

- 5 Venlafaxin, Fesoterodin, Solifenacin (YM905), Cizolirtine, oder Resiniferatoxin.

Auch wenn die erfindungsgemässen Verwendungen lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit auch von Vorteil sein, neben der Kombination der **Verbindungen A** und **B** auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Wirkstoffkombination aus wenigstens einer der **Verbindungen A** und wenigstens einer der **Verbindungen B**, mit **Verbindung A** ausgewählt aus:

**Gruppe a)** enthaltend:

20 Tramadol, O-Demethyltramadol oder O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

**Gruppe b)** enthaltend:

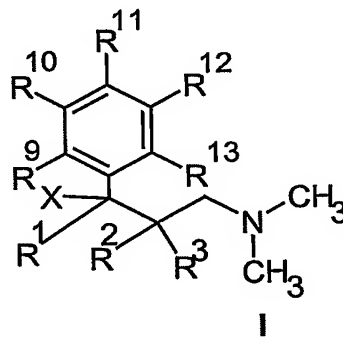
- Codein
- Dextropropoxyphen

- Dihydrocodein
- Diphenoxylat
- Ethylmorphin
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Pethidin (Meperidine)
- Tilidin
- Tramadol
- Viminol
- Butorphanol
- Dextromoramid
- Dezocin
- Diacetylmorphin (Heroin)
- Hydrocodon
- Hydromorphon
- Ketobemidon
- Levomethadon
- Levomethadyl-Acetate ( $l$ - $\alpha$ -Acetylmethadol (LAAM))
- Levorphanol
- Morphin
- Nalorphin
- Oxycodon
- Pentazocin
- Piritramide
- Alfentanil
- Buprenorphin
- Etorphin
- Fentanyl
- Remifentanil
- Sufentanil

als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch  
 verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch  
 verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit  
 Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren,  
 gegebenenfalls in Form der Enantiomere, Diastereomere,  
 insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder  
 Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder  
 Diastereomers;

**Gruppe c)** enthaltend:

1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen gemäß  
 allgemeiner **Formel I**



, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R<sup>7</sup> mit R<sup>7</sup>  
 ausgewählt aus C<sub>1-3</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt  
 oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach  
 substituiert,

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus C<sub>1-4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

5

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

10

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen einen gesättigten C<sub>4-7</sub>-Cycloalkylrest bilden, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

15

R<sup>9</sup> bis R<sup>13</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, SH, OR<sup>14</sup>, OCF<sub>3</sub>, SR<sup>14</sup>, NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, SOCH<sub>3</sub>, SOCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CN, COOR<sup>14</sup>, NO<sub>2</sub>, CONR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

20

25

mit R<sup>14</sup> ausgewählt aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; PO(O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, CO(OC<sub>1-5</sub>-Alkyl), CONH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl), CO(C<sub>1-5</sub>-Alkyl), CO-CHR<sup>17</sup>-NHR<sup>18</sup>, CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sup>15</sup>, mit R<sup>15</sup> ortho-OCOC<sub>1-3</sub>-Alkyl oder meta- oder para-CH<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub> mit R<sup>16</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> die



Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

5

mit R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

10

oder

15

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> oder R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> zusammen einen OCH<sub>2</sub>O-, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH<sub>3</sub>)O-, OC(CH<sub>3</sub>)=CH-, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- oder OCH=CHO-Ring bilden,

20

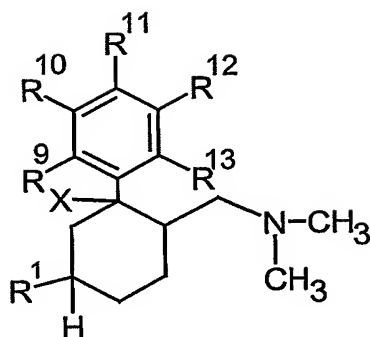
als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

25

**Gruppe d)** enthaltend:

substituierte 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen gemäß allgemeiner **Formel II**

30



II

, worin

5

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder  $\text{OC(O)R}^7$  mit  $\text{R}^7$  ausgewählt aus  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

10

$\text{R}^1$  ausgewählt ist aus  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl, Benzyl,  $\text{CF}_3$ , OH,  $\text{OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{O-C}_{1-4}$ -Alkyl, Cl oder F und

15

$\text{R}^9$  bis  $\text{R}^{13}$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , OH, SH,  $\text{OR}^{14}$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SR}^{14}$ ,  $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ,  $\text{SOCH}_3$ ,  $\text{SOCF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CF}_3$ , CN,  $\text{COOR}^{14}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ ;  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

20

mit  $\text{R}^{14}$  ausgewählt aus  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

5 PO(O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, CO(OC<sub>1-5</sub>-Alkyl),  
 CONH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl), CO(C<sub>1-5</sub>-Alkyl), CO-CHR<sup>17</sup>-  
 NHR<sup>18</sup>, CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sup>15</sup>, mit R<sup>15</sup> ortho-OCOC<sub>1-3</sub>-Alkyl oder  
 meta- oder para-CH<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub> mit R<sup>16</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder  
 4-Morpholino, wobei in den Resten R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> die  
 Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder  
 ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach  
 substituiert sein können;

10 mit R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> jeweils unabhängig voneinander  
 ausgewählt aus H; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,  
 gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder  
 mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl,  
 jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

15

oder

20 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> oder R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> zusammen einen OCH<sub>2</sub>O-,  
 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH<sub>3</sub>)O-,  
 OC(CH<sub>3</sub>)=CH-, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- oder OCH=CHO-Ring bilden,  
 als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch  
 verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch  
 verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit  
 Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form  
 25 der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen  
 ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen  
 Enantiomers oder Diastereomers;

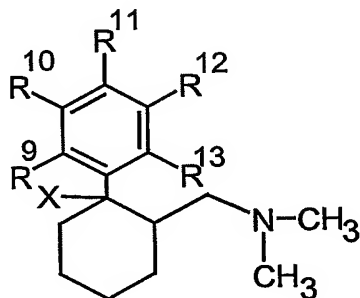
und/oder

30

Gruppe e) enthaltend:

6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen gemäß allgemeiner Formel III

5



III

, worin

10

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder  $\text{OC(O)R}^7$  mit  $\text{R}^7$  ausgewählt aus  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, und

15

$\text{R}^9$  bis  $\text{R}^{13}$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , OH, SH,  $\text{OR}^{14}$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SR}^{14}$ ,  $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ,  $\text{SOCH}_3$ ,  $\text{SOCF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CF}_3$ , CN,  $\text{COOR}^{14}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ ;  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, verzweigt oder

20

unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

- mit R<sup>14</sup> ausgewählt aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; PO(O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, CO(OC<sub>1-5</sub>-Alkyl), CONH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl), CO(C<sub>1-5</sub>-Alkyl), CO-CHR<sup>17</sup>-NHR<sup>18</sup>, CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sup>15</sup>, mit R<sup>15</sup> ortho-OCOC<sub>1-3</sub>-Alkyl oder meta- oder para-CH<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub> mit R<sup>16</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;
- mit R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,
- oder
- R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> oder R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> zusammen einen OCH<sub>2</sub>O-, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH<sub>3</sub>)O-, OC(CH<sub>3</sub>)=CH-, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- oder OCH=CHO-Ring bilden,
- mit der Maßgabe, daß, wenn R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen, und einer von R<sup>10</sup> oder R<sup>12</sup> H und der andere OCH<sub>3</sub> entspricht, X nicht OH sein darf,
- als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch

verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

**und** mit wenigstens einer der **Verbindungen B**, ausgewählt aus:

den Antimuskarinika: Atropin, Oxybutinin, Propiverin, Propanthelin, Emepronium, Trospium, Tolterodin, Darifenacin und  $\alpha,\alpha$ -Diphenylelessigsäure-4-(N-methylpiperidyl)-ester, sowie Duloxetine, Imipramin und Desmopressin,

sowie

Venlafaxin, Fesoterodin, Solifenacin (YM905), Cizolirtine, Resiniferatoxin, Nitro-Flurbiprofen, HCT1026, Talnetant, TAK-637, SL 251039, R 450, Rec 15/3079, (-)-DDMS, NS-8 und/oder DRP-001,

als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren, gegebenenfalls in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers.

Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jedem der beschriebenen Arzneimittel sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

Für die Wirkstoffkombination ist es besonders bevorzugt, wenn gilt, daß die **Verbindung A** in **Gruppe a)** ausgewählt ist aus:

Tramadol, (+)-Tramadol, (+)-O-Demethyltramadol oder (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol, vorzugsweise Tramadol oder (+)-Tramadol, insbesondere (+)-Tramadol.

Für die Wirkstoffkombination ist es besonders bevorzugt, wenn gilt, daß die **Verbindung A** in **Gruppe b)** ausgewählt ist aus:

- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Diphenoxylat
- Ethylmorphin
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Pethidin (Meperidine)
- Tilidin
- Viminol
- Butorphanol
- Dezocin
- Nalorphen
- Pentazocin

- Buprenorphin

, vorzugsweise

- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Tilidin
- Buprenorphin

- 5 Für die Wirkstoffkombination ist es besonders bevorzugt, wenn gilt, daß die **Verbindung A in Gruppe c)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß **Formel I** für die gilt, daß:

X ausgewählt ist aus

10

OH, F, Cl, OC(O)CH<sub>3</sub> oder H, vorzugsweise OH, F, OC(O)CH<sub>3</sub> oder H,

**und/oder**

15

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus

C<sub>1-4</sub>-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> oder t-Butyl, insbesondere CH<sub>3</sub> oder C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

20

**und/oder**



$R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

5 H,  $C_{1-4}$ -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ , i-Propyl oder t-Butyl, insbesondere H oder  $CH_3$ , vorzugsweise  $R^3 = H$ ,

oder

10  $R^2$  und  $R^3$  zusammen einen  $C_{5-6}$ -Cycloalkylrest bilden, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, vorzugsweise gesättigt und unsubstituiert, insbesondere Cyclohexyl.

**und/oder**

15

$R^9$  bis  $R^{13}$ , wobei 3 oder 4 der Reste  $R^9$  bis  $R^{13}$  H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20 H, Cl, F, OH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$  oder  $C_{1-4}$ -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;  $OR^{14}$  oder  $SR^{14}$ , mit  $R^{14}$  ausgewählt aus  $C_{1-3}$ -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

25 vorzugsweise H, Cl, F, OH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$  oder  $SCH_3$

oder  $R^{12}$  und  $R^{11}$  einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere

30

wenn  $R^9$ ,  $R^{11}$  und  $R^{13}$  H entsprechen, einer von  $R^{10}$  oder  $R^{12}$  auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, vorzugsweise OH, CF<sub>2</sub>H, OCH<sub>3</sub> oder SCH<sub>3</sub>

5 oder,

wenn R<sup>9</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen und R<sup>11</sup> OH, OCH<sub>3</sub>, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R<sup>10</sup> oder R<sup>12</sup> auch H entspricht, während der andere OH, OCH<sub>3</sub>, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

10

oder,

wenn R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen, R<sup>11</sup> ausgewählt ist aus CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, Cl oder F, vorzugsweise F,

15

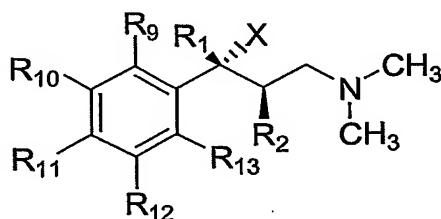
oder,

wenn R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> H entsprechen, einer von R<sup>9</sup> oder R<sup>13</sup> auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> oder OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>.

20

Dabei ist es für Verbindungen der **Gruppe c)** besonders bevorzugt, wenn gilt, daß die Verbindungen der **Formel I** mit R<sup>3</sup> = H in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia

25



**la**

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer

**und/oder**

daß die Verbindungen der **Formel I** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer vorliegen.

Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn **Verbindung A** ausgewählt ist aus folgender Gruppe:

- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol,
- (3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propylester,
- (1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-

- phenyl)-propan-1-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (2RS,3RS)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol und
- (+)-(2R,3R)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

5 Für die Wirkstoffkombination ist es besonders bevorzugt, wenn gilt, daß die **Verbindung A in Gruppe d)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß **Formel II** für die gilt, daß:

X ausgewählt ist aus

10 OH, F, Cl, OC(O)CH<sub>3</sub> oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere OH,

**und/oder**

15 R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus

C<sub>1-4</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub>, OH, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Cl oder F, vorzugsweise OH, CF<sub>3</sub> oder CH<sub>3</sub>,

20 **und/oder**

R<sup>9</sup> bis R<sup>13</sup>, wobei 3 oder 4 der Reste R<sup>9</sup> bis R<sup>13</sup> H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, mit R<sup>14</sup> ausgewählt aus C<sub>1-3</sub>-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

5

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> oder SCH<sub>3</sub>

oder R<sup>12</sup> und R<sup>11</sup> einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden,

10

insbesondere

wenn R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen, einer von R<sup>10</sup> oder R<sup>12</sup> auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

15

Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, vorzugsweise OH, CF<sub>2</sub>H, OR<sup>14</sup> oder SCH<sub>3</sub>, insbesondere OH oder OC<sub>1-3</sub>-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH<sub>3</sub>,

oder,

20

wenn R<sup>9</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen und R<sup>11</sup> OH, OCH<sub>3</sub>, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R<sup>10</sup> oder R<sup>12</sup> auch H entspricht, während der andere OH, OCH<sub>3</sub>, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

25

oder,

wenn R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen, R<sup>11</sup> ausgewählt ist aus CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, Cl oder F, vorzugsweise F,

30

oder,

wenn  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  H entsprechen, einer von  $R^9$  oder  $R^{13}$  auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH,  $OC_2H_5$  oder  $OC_3H_7$ ,

5

ganz insbesondere bevorzugt,

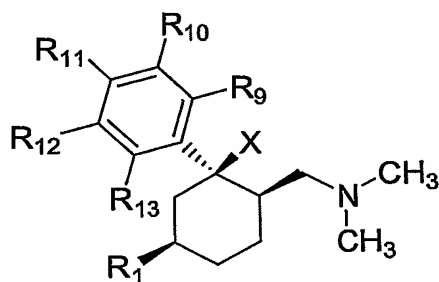
wenn  $R^9$ ,  $R^{11}$  und  $R^{13}$  H entsprechen, einer von  $R^{10}$  oder  $R^{12}$  auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

10

Cl, F, OH, SH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{14}$  oder  $SR^{14}$ , vorzugsweise OH oder  $OR^{14}$ , insbesondere OH oder  $OC_{1-3}$ -Alkyl, vorzugsweise OH oder  $OCH_3$ .

15

Dabei ist es für Verbindungen der **Gruppe d)** besonders bevorzugt, wenn gilt, daß die Verbindungen der **Formel II** in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration **IIa**

**IIa**

20

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer,

25

**und/oder**

daß die Verbindungen der **Formel I** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer vorliegen.

5

Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn **Verbindung A** ausgewählt ist aus folgender Gruppe:

- (1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (+)-(1R,3R,6R)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (1RS,3SR,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (+)-(1R,2R,5S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-methyl-cyclohexyl)-phenol oder
- (1RS,2RS,5RS)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-trifluoromethyl-cyclohexyl)-phenol,

10

vorzugsweise als Hydrochlorid.

Für die Wirkstoffkombination ist es besonders bevorzugt, wenn gilt, daß die **Verbindung A in Gruppe e)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß

15

**Formel III** für die gilt, daß:

X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH<sub>3</sub> oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere F oder H.

20

und/oder

$R^9$  bis  $R^{13}$ , wobei 3 oder 4 der Reste  $R^9$  bis  $R^{13}$  H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, Cl, F, OH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$  oder  $C_{1-4}$ -Alkyl, gesättigt und  
5 unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;  $OR^{14}$  oder  $SR^{14}$ , mit  
 $R^{14}$  ausgewählt aus  $C_{1-3}$ -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert,  
verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$  oder  $SCH_3$

10 oder  $R^{12}$  und  $R^{11}$  einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere dadurch gekennzeichnet, daß,

15 wenn  $R^9$ ,  $R^{11}$  und  $R^{13}$  H entsprechen, einer von  $R^{10}$  oder  $R^{12}$   
auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{14}$  oder  $SR^{14}$ , vorzugsweise OH,  
20  $CF_2H$ ,  $OR^{14}$  oder  $SCH_3$ , insbesondere OH oder  $OC_{1-3}$ -  
Alkyl, vorzugsweise OH oder  $OCH_3$ ,

oder,

25 wenn  $R^9$  und  $R^{13}$  H entsprechen und  $R^{11}$  OH,  $OCH_3$ , Cl oder F,  
vorzugsweise Cl, entspricht, einer von  $R^{10}$  oder  $R^{12}$  auch H  
entspricht, während der andere OH,  $OCH_3$ , Cl oder F,  
vorzugsweise Cl, entspricht,

oder,



wenn  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$  und  $R^{13}$  H entsprechen,  $R^{11}$  ausgewählt ist aus  $CF_3$ ,  $CF_2H$ , Cl oder F, vorzugsweise F,

oder,

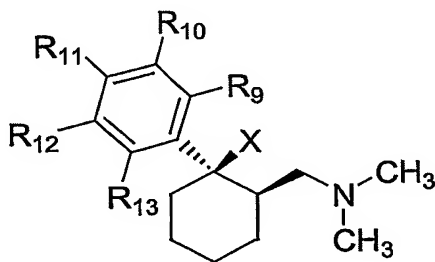
wenn  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  H entsprechen, einer von  $R^9$  oder  $R^{13}$  auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH,  $OC_2H_5$  oder  $OC_3H_7$ ,

ganz insbesondere bevorzugt,

wenn  $R^9$ ,  $R^{11}$  und  $R^{13}$  H entsprechen, einer von  $R^{10}$  oder  $R^{12}$  auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, SH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{14}$  oder  $SR^{14}$ , vorzugsweise OH oder  $OR^{14}$ , insbesondere OH oder  $OC_{1-3}$ -Alkyl, vorzugsweise OH oder  $OCH_3$ .

Dabei ist es für Verbindungen der **Gruppe e)** besonders bevorzugt, wenn gilt, daß die Verbindungen der **Formel III** in Form ihrer Diastereomeren mit der relativen Konfiguration **IIIa**



**IIIa**

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer

5            **und/oder**

10            , daß die Verbindungen der **Formel III** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer vorliegen.

Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn **Verbindung A** ausgewählt ist aus folgender Gruppe:

15

- (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-phenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol
- oder
- (-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

20            In einer generell besonders bevorzugten Form der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination ist die **Verbindung B** ausgewählt aus:

Darifenacin, Duloxetine, Oxybutinin oder Tolterodin,

vorzugsweise ausgewählt ist aus

25

Duloxetine, Oxybutinin oder Tolterodin,

vorzugsweise ausgewählt ist aus

Oxybutinin oder Tolterodin.

Für eine besonders bevorzugte Form der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination gilt, daß die **Verbindung B** ausgewählt ist aus:

5 Venlafaxin, Fesoterodin, Solifenacin (YM905), Cizolirtine oder Resiniferatoxin.

10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Arzneimittel, vorzugsweise zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, enthaltend eine erfindungsgemäße Wirkstoffkombination sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.

15 Geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe im Sinne dieser Erfindung sind alle dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannten Stoffe zur Erreichung galenischer Formulierungen. Die Auswahl dieser Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder lokal appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Kautabletten, Dragees, 20 Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften oder Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Eine weitere Möglichkeit sind Suppositorien für die Anwendung im Rektum. Die Anwendung in einem Depot in gelöster Form, einer Trägerfolie oder einem 25 Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind Beispiele für geeignete perkutane Applikationsformen. Beispiele für Hilfs- und Zusatzmitteln für die oralen Applikationsformen sind Sprengmittel, Gleitmittel, Binder, Füllmittel, Formtrennmittel, gegebenenfalls Lösungsmittel, Geschmacksstoffe, Zucker, insbesondere Trägermittel, 30 Verdünnungsmittel, Farbstoffe, Antioxidantien etc. Für Suppositorien können u.a. Wachse bzw. Fettsäureester und für parenterale Applikationsmittel Trägerstoffe, Konservierungsmittel, Suspensionshilfsmittel etc. verwendet

- werden. Die an Patienten zu verabreichenden Wirkstoffmengen variieren in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart und dem Schweregrad der Erkrankung. Aus oral, rektal oder perkutan anwendbaren Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen
- 5 verzögert freigesetzt werden. Bei der erfindungsgemäßen Indikation sind entsprechende Retard-Formulierungen, insbesondere in Form eines „Once-daily“-Präparats, das nur einmal am Tag eingenommen werden muß, besonders bevorzugt.
- 10 Weiter bevorzugt sind Arzneimittel, die wenigstens 0,05 bis 90,0 % des Wirkstoffes enthalten, insbesondere niedrige wirksame Dosierungen, um Neben- oder analgetische Wirkungen zu vermeiden. Üblicherweise werden 0,1 bis 5000 mg/kg, insbesondere 1 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 2 bis 250 mg/kg Körpergewicht wenigstens einer Verbindung der Formel I appliziert.
- 15 Ebenso bevorzugt und üblich ist aber auch die Applikation von 0,01 – 5 mg/kg, vorzugsweise 0,03 bis 2 mg/kg, insbesondere 0,05 bis 1 mg/kg Körpergewicht.
- 20 Hilfsstoffe können beispielsweise sein: Wasser, Ethanol, 2-Propanol, Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glucose, Fructose, Lactose, Saccharose, Dextrose, Melasse, Stärke, modifizierte Stärke, Gelatine, Sorbitol, Inositol, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetat, Schellack, Cetylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Paraffine,
- 25 Wachse, natürliche und synthetische Gummis, Akaziengummi, Alginate, Dextran, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Zinkstearat, Glycerylstearat, Natriumlaurylsulfat, genießbare Öle, Sesamöl, Kokusnußöl, Erdnußöl, Sojabohnenöl, Lecithin, Natriumlactat, Polyoxyethylen- und -propylen-fettsäureester,
- 30 Sorbitanfettsäureester, Sorbinsäure, Benzoesäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Tanninsäure, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumoxid, Zinkoxid,

Siliciumdioxid, Titanoxid, Titandioxid, Magnesiumsulfat, Zinksulfat, Calciumsulfat, Pottasche, Calciumphosphat, Dicalciumphosphat, Kaliumbromid, Kaliumiodid, Talkum, Kaolin, Pectin, Crospovidon, Agar und Bentonit.

5

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen erfolgt mit Hilfe von im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierung wohlbekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's  
10 Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind.

15

So kann z.B. für eine feste Formulierung, wie eine Tablette, der Wirkstoff des Arzneimittels mit einem pharmazeutischen Träger, z.B. herkömmlichen  
Tabletteninhaltsstoffen, wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbitol, Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder pharmazeutisch  
akzeptable Gummis, und pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, wie z.B. Wasser, granuliert werden, um eine feste Zusammensetzung zu bilden, die  
20 Wirkstoff in homogener Verteilung enthält. Unter einer homogenen Verteilung wird hier verstanden, daß der Wirkstoff gleichmäßig über die gesamte Zusammensetzung verteilt ist, so daß diese ohne weiteres in gleich wirksame Einheitsdosis-Formen, wie Tabletten, Pillen oder Kapseln, unterteilt werden kann. Die feste Zusammensetzung wird anschließend in  
25 Einheitsdosis-Formen unterteilt. Die Tabletten oder Pillen des erfindungsgemäßen Arzneimittels bzw. der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch überzogen oder auf andere Weise komprimiert werden, um eine Dosisform mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen. Geeignete Beschichtungsmittel sind u.a. polymere Säuren  
30 und Mischungen von polymeren Säuren mit Materialien wie z.B. Schellack, Cetylalkohol und/oder Celluloseacetat.

Auch wenn die erfindungsgemässen Arzneimittel lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit von Vorteil sein, neben der Kombination der **Verbindungen A und B** auch Morphinantagonisten, insbesondere

5 Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, bei dem die Wirkstoffkombination aus **Verbindung A** und **Verbindung B** verwendet

10 wird.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne daß der Gegenstand der Erfindung darauf beschränkt wäre.

## 15 Beispiele

### Beispiel 1: Liste der getesteten Substanzen:

20 Es folgt eine Liste der auf ihre Wirksamkeit getesteten Verbindungen:

Name	Verbdg. Nr.
(2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid	1
(+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid	2
(2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid	3
(2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid	4
(2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol, Hydrochlorid	5
(3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid	6
(2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol, Hydrochlorid	7

(1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol, Hydrochlorid	8
(+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol, Hydrochlorid	9
(+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol, Hydrochlorid	10
(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, Hydrochlorid	11
(+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propylester, Hydrochlorid	12
(1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol, Hydrochlorid	13
(2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid	14
(+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid	18
(+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid	19
(-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid	20
<i>rac</i> -Tramadol	23
(-)-(2S,3S)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid	21
(1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid,	24
(+)-(1R,3R,6R)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid,	25
(1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid,	26
(1RS,3SR,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol, Hydrochlorid,	27
(+)-(1R,2R,5S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-methyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid,	28
(1RS,2RS,5RS)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-trifluoromethyl-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid.	29

### Beispiel 2: Testsystem Cystometrie an der wachen naiven Ratte

- 5 Es wurden cystometrische Untersuchungen an naiven, weiblichen Sprague-Dawley-Ratten nach der Methode von Ishizuka et. al. ((1997), Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 355: 787 – 793) durchgeführt. Drei Tage nach Implantation von Blasen- und venösen Kathetern wurden die Tiere im wachen Zustand, frei beweglich untersucht. Der Blasenkathe-
- 10 ter wurde an einem Druckaufnehmer und eine Injektionspumpe ange-

schlossen. Die Tiere wurden in Stoffwechselkäfige gesetzt, die die Messung des Harnvolumens ermöglichten. Physiologische Kochsalzlösung wurde in die entleerte Blase infundiert (10 ml/Std.) und Blasendruck und Miktionsvolumen kontinuierlich aufgezeichnet. Nach einer Stabilisierungsphase wurde eine 20minütige Phase aufgezeichnet, die durch normale, reproduzierbare Miktionszyklen gekennzeichnet war. Es wurden unter anderem die folgenden Parameter bestimmt:

- Schwellendruck (threshold pressure TP, Blasendruck unmittelbar vor Miktion),
- Blasenkapazität (bladder capacity BC, Restvolumen nach vorhergehender Miktion plus Volumen der infundierten Lösung während der Füllungsphase),
- Interkontraktionsintervall (inter-contraction interval (ICI), das Zeitintervall zwischen den Miktionen).

Eine Erhöhung des Schwellendrucks (TP) zeigt eine wichtige therapeutische Wirkung bei einer der erfindungsgemässen Indikationen an. Auch das Interkontraktionsintervall (ICI) ist ein wichtiger Parameter zur Messung der physiologischen Wirksamkeit eines Stoffes in der Behandlung der Harninkontinenz, ebenso wie die Blasenkapazität (BC). Dabei ist es für eine Wirksamkeit aufgrund der sehr heterogenen Ursachen für die Symptomatik dieser Erkrankungsbilder nicht nötig, alle drei Parameter positiv zu beeinflussen. Es genügt daher völlig, wenn nur in einem dieser Parameter eine positive Wirkung festzustellen ist, um in der Harninkontinenz oder vermehrtem Harndrang einsetzbar zu sein.

Nach der Aufzeichnung von drei reproduzierbaren Miktionszyklen als Vorwert, wurden die Testsubstanzen 1 (1,0 mg/kg), 2 (0,1; 0,3 und 0,5 mg/kg), 21 (0,5 mg/kg), 7 (0,3 mg/kg), 8 (1,0 mg/kg), 9 (0,5 mg/kg) und 11 (0,5 mg/kg); im Vehikel = 0,9 % NaCl i.v. appliziert und die Wirkung auf die cystometrischen Parameter 90 bis 120 Minuten aufgezeichnet. Im



Wirkmaximum wurde der Mittelwert von 3 Miktionszyklen bestimmt und als prozentuale Veränderung gegenüber dem Vorwert dargestellt (Tabelle 1).

<b>Verbindung:</b> (Konzentration)	<b>TP</b> threshold pressure	<b>BC</b> bladder capacity	<b>ICI</b> inter- contraction interval
<b>1</b> 1,0 mg/kg iv (n=9)	+94 % **	+31 % ***	+42 %
<b>2</b> 0,1 mg/kg iv (n=5)	+28,5 % **	+7,8 %	+15,6 %
0,3 mg/kg iv (n=8)	+122 %**	+33 %*	+28 %*
0,5 mg/kg iv (n=9)	+77,5 %**	+20,6 %*	+28,6 %**
<b>21</b> 0,5 mg/kg iv (n=8)	-1,1 %	+3 %	+10 %
<b>7</b> 0,3 mg/kg iv (n=7)	+95 %**	+32 %*	+28 %*
<b>8</b> 1,0 mg/kg iv (n=8)	+60 %**	+7 %	+14,4 %
<b>9</b> 0,5 mg/kg iv (n=7)	+56 %**	+50 %**	+21 %*
<b>11</b> 0,5 mg/kg iv (n=8)	+9 %	+11 %	+22,6

5

**Tabelle 1:** Beeinflussung der cystometrischen Parameter durch die Testsubstanzen (Veränderung zum Vorwert [%]); n entspricht der Anzahl der Versuchstiere. Signifikanz (Student T-Test): \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ .

10

Die untersuchten Substanzen zeigen eine positive Wirkung auf die Blasenregulation und sind somit geeignet zur Behandlung der Harninkontinenz.

5 Unter anderem zeigt sich, daß von den Enantiomeren der racemischen Verbindung 1 nur das (+)- Enantiomere (Verbindung 2) effektiv wirksam ist (und damit eine besonders bevorzugte Verbindung dieser Erfindung ist), während das (-)-Enantiomere (Verbindung 21) nicht zur Wirkung beisteuert.

10 Es wurden mit anderen Verbindungen weitere Versuche unternommen.

Nach der Aufzeichnung von drei reproduzierbaren Miktionszyklen als Vorwert, wurden die Testsubstanzen **24** (1,0; 3,0; 5,0 mg/kg), **25** (1,5 mg/kg) und **26** (3,0 mg/kg) im Vehikel = 0.9 % NaCl i.v. appliziert und die  
 15 Wirkung auf die cystometrischen Parameter 90 bis 120 Minuten aufgezeichnet. Im Wirkmaximum wurde der Mittelwert von 3 Miktionszyklen bestimmt und als prozentuale Veränderung gegenüber dem Vorwert dargestellt (Tabelle 2).

20 **Tabelle 2:**

<b>Verbindung:</b> (Konzentration)	<b>TP</b> threshold pressure	<b>BC</b> bladder capacity	<b>ICI</b> inter- contraction interval
<b>24</b> 1,0 mg/kg iv (n=7)	+44,0 %***	-8,0 %	-15 %**
3,0 mg/kg iv (n=8)	+94,0 %**	-16,0 %*	-16 %*
5,0 mg/kg iv (n=8)	+69,0 %*	-26,0 %*	-21,2 %
<b>25</b> 1,5 mg/kg iv (n=8)	+62,0 %*	-14,0 %*	-9,0 %
<b>26</b> 3,0 mg/kg iv (n=7)	+86,0 %***	+29,0 %*	+27,0 %*

**Tabelle 2:** Beeinflussung der cystometrischen Parameter durch die Testsubstanzen (Veränderung zum Vorwert [%]); n entspricht der Anzahl der Versuchstiere. Signifikanz (Student T-Test): \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ .

5

Die untersuchten Substanzen zeigen eine positive Wirkung auf die Blasenregulation und sind somit geeignet zur Behandlung der Harninkontinenz.

10

### **Beispiel 3. Testsystem Cystometrie an der narkotisierten naiven Ratte**

Die cystometrische Untersuchung an naiven weiblichen Ratten wurde nach der Methode von Kimura et al. (Kimura et al., 1996, Int. J. Urol. 3:218-227) durchgeführt. An narkotisierten, ventilierten Ratten wird das Abdomen eröffnet und die Harnleiter abgebunden. Der Harn wird von den Nieren abgeleitet. Ein Katheter wird in die Blase eingeführt und fixiert. Über diesen wird Saline mittels Infusionspumpe in die Blase infundiert, bis diese rhythmische Spontanaktivität in Form von Kontraktionen zeigt, welche über einen angeschlossenen Druckaufnehmer aufgenommen werden können. Die Testsubstanz wird nach Erreichen stabiler Ausgangswerte in kumulativer Weise i.v. appliziert. Eine Beeinflussung der Blasenfunktion äußert sich über die Unterdrückung der Spontankontraktionen. Dabei gilt als Parameter für die Unterdrückung das Ausbleiben der Kontraktionen über einen Zeitraum von 10 min.

20

25

30

Bei allen hier aufgelisteten Substanzen war eine Unterdrückung der Spontankontraktionen in den Ratten meßbar, wobei Tabelle 3 den Mittelwert der niedrigsten Dosis aus mindestens 2 Versuchen angibt, bei der erstmals Kontraktionen über einen Zeitraum von 10 min ausbleiben.

**Tabelle 3:**

Verbdg.-Nr.	Niedrigste Dosis (mg/kg)
3	23,3 (n=3)
4	1,7 (n=3)
5	2,3 (n=3)
6	16,7 (n=3)
10	0,2 (n = 3)
12	30,0 (n=3)
13	20,0 (n=2)
14	20,0 (n=2)

**Tabelle 3;** (n entspricht der Anzahl der in den Wert eingegangenen Versuche)

5 Die untersuchten Substanzen zeigen eine positive Wirkung auf die Blasenregulation und sind somit geeignet zur Behandlung der Harninkontinenz.

Es wurden mit anderen Verbindungen weitere Versuche unternommen.

10 Bei allen hier aufgelisteten Substanzen war eine Unterdrückung der Spontankontraktionen in den Ratten meßbar, wobei Tabelle 4 den Mittelwert der niedrigsten Dosis aus mindestens 2 Versuchen angibt, bei der erstmals Kontraktionen über einen Zeitraum von 10 min ausbleiben.

**Tabelle 4:**

Verbdg.-Nr.	Niedrigste Dosis (mg/kg)
27	115 (n=2)
28	16,7 (n=3)
29	23,3 (n=3)

15 **Tabelle 4:** (n entspricht der Anzahl der in den Wert eingegangenen Versuche)

20 Die untersuchten Substanzen zeigen eine positive Wirkung auf die Blasenregulation und sind somit geeignet zur Behandlung der Harninkontinenz.

Es wurden mit anderen Verbindungen weitere Versuche unternommen.

- 5 Bei allen hier aufgelisteten Substanzen war eine Unterdrückung der Spontankontraktionen in den Ratten meßbar, wobei Tabelle 5 den Mittelwert der niedrigsten Dosis aus mindestens 2 Versuchen angibt, bei der erstmals Kontraktionen über einen Zeitraum von 10 min ausbleiben.

Verbdg.-Nr.	Niedrigste Dosis (mg/kg)
18	0,2 (n=3)
19	0,1 (n=3)
20	0,5 (n=3)
23 (Tramadol)	5,3 (n=3)

10 **Tabelle 5:**(n entspricht der Anzahl der in den Wert eingegangenen Versuche)

- 15 Die untersuchten Substanzen zeigen eine positive Wirkung auf die Blasenregulation und sind somit geeignet zur Behandlung der Harninkontinenz und erscheinen darin auch gegenüber Tramadol überlegen.

Außerdem wurden die folgenden Substanzen mit dem in der Tabelle 6 dargestellten Ergebnis getestet:

- 20 Bei allen aufgelisteten Substanzen war eine Unterdrückung der Spontankontraktionen in den Ratten meßbar, wobei die Tabelle 6 den Mittelwert der niedrigsten Dosis aus 3 unabhängigen Experimenten angibt, bei der erstmals Kontraktionen über einen Zeitraum von 10 min ausbleiben.

**Tabelle 6:**

Verbindung	Niedrigste Dosis (mg/kg)
Tilidin	0,5 (n=3)

<b>Meptazinol</b>	1,0 (n=3)
<b>Codein(Phosphat)</b>	4,7 (n=3)

**Tabelle 6;** (n entspricht der Anzahl der in den Wert eingegangenen Versuche)

Die untersuchten Substanzen zeigen eine positive Wirkung auf die Blasenregulation und sind somit geeignet zur Behandlung der Harninkontinenz.

#### **Beispiel 4: Testsystem Cystometrie an der wachen naiven Ratte**

Es wurden cystometrische Untersuchungen an naiven, weiblichen Sprague-Dawley-Ratten nach der Methode von Ishizuka et. al. ((1997), Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 355: 787 – 793) durchgeführt. Drei Tage nach Implantation von Blasen- und venösen Kathetern wurden die Tiere im wachen Zustand, frei beweglich untersucht. Der Blasenkathe-  
ter wurde an einem Druckaufnehmer und eine Injektionspumpe ange-  
schlossen. Die Tiere wurden in Stoffwechselkäfige gesetzt, die die  
Messung des Harnvolumens ermöglichten. Physiologische Kochsalzlösung  
wurde in die entleerte Blase infundiert (10 ml/Std.) und Blasendruck und  
Miktionsvolumen kontinuierlich aufgezeichnet. Nach einer Stabilisie-  
rungsphase wurde eine 20minütige Phase aufgezeichnet, die durch nor-  
male, reproduzierbare Miktionszyklen gekennzeichnet war. Es wurden  
unter anderem die folgenden Parameter bestimmt:

- Schwellendruck (threshold pressure TP, Blasendruck unmittelbar vor Miktion),
- Blasenkapazität (bladder capacity BC, Restvolumen nach vorhergehender Miktion plus Volumen der infundierten Lösung während der Füllungsphase),
- Interkontraktionsintervall (inter-contraction interval (ICI), das Zeitintervall zwischen den Miktionen).

Eine Erhöhung des Schwellendrucks (TP) zeigt eine wichtige therapeutische Wirkung bei einer der erfindungsgemässen Indikationen an. Auch das Interkontraktionsintervall (ICI) ist ein wichtiger Parameter zur

5 Messung der physiologischen Wirksamkeit eines Stoffes in der Behandlung der Harninkontinenz, ebenso wie die Blasenkapazität (BC). Dabei ist es für eine Wirksamkeit aufgrund der sehr heterogenen Ursachen für die Symptomatik dieser Erkrankungsbilder nicht nötig, alle drei Parameter positiv zu beeinflussen. Es genügt daher völlig, wenn nur in einem dieser

10 Parameter eine positive Wirkung festzustellen ist, um in der Harninkontinenz, erhöhter Miktionsfrequenz oder vermehrtem Harndrang einsetzbar zu sein.

Nach der Aufzeichnung von drei reproduzierbaren Miktionszyklen als

15 Vorwert wurden 10 µg/kg Buprenorphin im Vehikel = 0,9 % NaCl i.v. appliziert und die Wirkung auf die cystometrischen Parameter 90 bis 120 Minuten aufgezeichnet. Im Wirkmaximum wurde der Mittelwert von 3 Miktionszyklen bestimmt und als prozentuale Veränderung gegenüber dem Vorwert dargestellt (Tabelle 7).

20 Die eingesetzte Konzentration entspricht dem ED<sub>50</sub> in einem bekannten Analgesiemodell für Ratten, dem Tail Flick.

<b>Buprenorphin</b>	<b>TP</b> threshold pressure	<b>BC</b> bladder capacity	<b>ICI</b> inter-contraction interval
<b>0,01 mg/kg iv</b> (n=6)	+69,9% **	+3,6%	+10,9%

25 Tabelle 7: Beeinflussung der cystometrischen Parameter durch Buprenorphin (Veränderung zum Vorwert [%]); n entspricht der Anzahl der im Versuch eingesetzten Tiere. Signifikanz (Student T-Test): \* p < 0.05; \*\* p < 0.01; \*\*\* p < 0.001.

30 Buprenorphin zeigt gerade beim TP eine positive Wirkung auf die Blasenregulation und ist damit prinzipiell geeignet zur Behandlung der

Harninkontinenz. Allerdings war die eingesetzte Konzentration, die analgetisch wirksam ist, offenbar zu hoch, da bei 2 der 6 Tiere bereits Tropf-Inkontinenz auftrat. Bei zwei niedrigeren Konzentrationen, 0,001 mg/kg i.v. und 0,005 mg/kg i.v. trat bei n=6 eine Steigerung des TP von + 27,6 % bzw. + 37,5% auf.

### **Beispiel 5: Testsystem Cystometrie an der wachen geschädigten Ratte**

Dieses Modell simuliert die Dranginkontinenz im Tiermodell; das eingesetzte Oxyhemoglobin (OxyHb) induziert eine Blasenüberaktivität.

Es wurden cystometrische Untersuchungen an naiven, weiblichen Sprague-Dawley-Ratten nach der Methode von Pandita et al. (J. Urol. 2000, 164:545-550) durchgeführt. Drei Tage nach Implantation von Blasen- und venösen Kathetern wurden die Tiere im wachen Zustand, frei beweglich untersucht. Der Blasenkateter wurde an einem Druckaufnehmer und eine Injektionspumpe angeschlossen. Die Tiere wurden in Stoffwechselkäfige gesetzt, die die Messung des Harnvolumens ermöglichen. Physiologische Kochsalzlösung wurde in die entleerte Blase infundiert (10 ml/Std.) und Blasendruck und Miktionsvolumen kontinuierlich aufgezeichnet. Nach einer Stabilisierungsphase wurde eine 20minütige Phase aufgezeichnet, die durch normale, reproduzierbare Miktionszyklen gekennzeichnet war. Es wurden unter anderem die folgenden Parameter bestimmt:

- Schwellendruck (threshold pressure TP, Blasendruck unmittelbar vor Miktion),
- Blasenkapazität (bladder capacity BC, Restvolumen nach vorhergehender Miktion plus Volumen der infundierten Lösung während der Füllungsphase),



- Interkontraktionsintervall (inter-contraction interval (ICI), das Zeitintervall zwischen den Miktionen).
- Miktionsdruck (micturition pressure MP, maximaler Blasendruck während einer Miktion).

5

Eine Erhöhung des Schwellendrucks (TP) zeigt eine wichtige therapeutische Wirkung bei einer der erfindungsgemässen Indikationen an. Auch das Interkontraktionsintervall (ICI) ist ein wichtiger Parameter zur Messung der physiologischen Wirksamkeit eines Stoffes in der Behandlung der Harninkontinenz, ebenso wie die Blasenkapazität (BC). Dabei ist es für eine Wirksamkeit aufgrund der sehr heterogenen Ursachen für die Symptomatik dieser Erkrankungsbilder nicht nötig, alle Parameter positiv zu beeinflussen. Es genügt daher völlig, wenn nur in einem dieser Parameter eine positive Wirkung festzustellen ist, um in der Harninkontinenz, erhöhter Miktionsfrequenz oder vermehrtem Harndrang einsetzbar zu sein.

15

Nach der Aufzeichnung von drei reproduzierbaren Miktionszyklen als Vorwert wurden  $2.5 \times 10^{-4} \text{M}$  Oxyhämoglobin im Vehikel = 0,9% NaCl in die Blase infundiert. Die Wirkung auf die cystometrischen Parameter wurden etwa 20 Minuten aufgezeichnet. Im Wirkmaximum wurde der Mittelwert von 3 Miktionszyklen bestimmt und als prozentuale Veränderung gegenüber dem Vorwert dargestellt (Tabelle 8). Die Behandlung mit Oxyhämoglobin induziert eine charakteristische Veränderung der cystometrischen Parameter mit einer Erhöhung des Miktionsdrucks, einer Erniedrigung der Blasenkapazität und einer Verringerung des Interkontraktionsintervalls. Diese Veränderungen bilden die Veränderungen ab, die bei Patienten mit Dranginkontinenz gefunden werden.

20

25

Die Applikation von 5  $\mu\text{g/kg}$  Buprenorphin im Vehikel = 0,9 % NaCl i.v. vor der Applikation von Oxyhämoglobin ist in der Lage die Veränderungen, die durch Oxyhämoglobin induziert werden, zu unterdrücken und darüber hinaus noch einen Anstieg des Schwellendrucks zu induzieren (Tabelle 8).

30

Tabelle 8:

	<b>MP</b> Micturition pressure [cm H <sub>2</sub> O]	<b>TP</b> threshold pressure [cm H <sub>2</sub> O]	<b>BC</b> bladder capacity [ml]	<b>ICI</b> inter- contraction interval [min]
<b>OxyHb</b>				
<b>2,5x10<sup>-4</sup>M iv</b> (n=5)	v: 59 ± 8 h: 97 ± 5 Diff.: +64,4% **	v: 8,72 ± 1,31 h: 9,84 ± 1,56 Diff.: +12,8%	v: 0,92 ± 0,10 h: 0,65 ± 0,06 Diff.: -29,3% **	v: 4,96 ± 0,33 h: 3,33 ± 0,18 Diff.: -32,9% **
<b>OxyHb + Buprenorphin</b>				
<b>OxyHb: 2,5x10<sup>-4</sup>M Buprenorphin: 0,005 mg/kg iv</b> (n=6)	v: 54 ± 9 h: 37 ± 8 Diff.: -31,5% *	v: 9,07 ± 1,29 h: 14,28 ± 2,53 Diff.: +57,4 % *	v: 1,19 ± 0,12 h: 1,17 ± 0,13 Diff.: -1,7 %	v: 6,72 ± 0,73 h: 6,70 ± 0,88 Diff.: -0,3 %

Tabelle 8: Beeinflussung der cystometrischen Parameter durch Oxyhämoglobin (OxyHb) mit und ohne vorherige Gabe von Buprenorphin. Angegeben sind Durchschnittswerte mit Standardabweichungen vor (v) und nach (h) Anwendung der Substanzen sowie die Veränderung (Diff.) im Vergleich zum Vorwert [%]; n entspricht der Anzahl der im Versuch eingesetzten Tiere. Signifikanz (Student T-Test): \* p < 0.05; \*\* p < 0.01; \*\*\* p < 0.001.

- 5
- 10 Es ist zu erkennen, daß OxyHb die Blasenparameter deutlich im Sinne einer Dranginkontinenz negativ beeinflusst. Diese negative Beeinflussung wird durch Buprenorphin aufgehoben und sogar verbessert. So sinkt der Miktionsdruck im Vergleich zu der durch OxyHb ausgelösten Dranginkontinenz und auch im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle
- 15 signifikant. Weiter normalisiert Buprenorphin in diesem Dranginkontinenzmodell das Interkontraktionsintervall und die Blasenkapazität vollkommen und bewirkt weiter eine signifikante und deutliche Erhöhung des Schwellendrucks.
- 20 Damit ist der Beweis angetreten, daß Buprenorphin, insbesondere im Bereich der Dranginkontinenz, für die das OxyHb-Modell als Standardmodell steht, eine hervorragende Wirkung zeigt und zwar auch bei Schädigung, also im Krankheitsfall.

**Beispiel 6: Parenterale Applikationsform**

20 g Tramadol und 1 g Venlafaxin wird in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von NaCl auf isotone Bedingungen eingestellt.

5

**Patentansprüche:**

- 5 1. Verwendung einer Wirkstoffkombination aus wenigstens einer der **Verbindungen A** und wenigstens einer der **Verbindungen B**, mit **Verbindung A** ausgewählt aus:

**Gruppe a)** enthaltend:

10 Tramadol, O-Demethyltramadol, oder O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form der Enantiomere, Diastereomere,  
15 insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

**Gruppe b)** enthaltend:

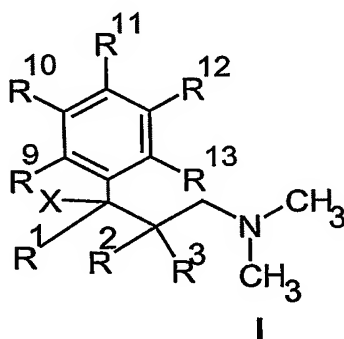
- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Diphenoxylat
- Ethylmorphin
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Pethidin (Meperidine)
- Tilidin
- Tramadol
- Viminol
- Butorphanol

- Dextromoramid
- Dezocin
- Diacetylmorphin (Heroin)
- Hydrocodon
- Hydromorphon
- Ketobemidon
- Levomethadon
- Levomethadyl-Acetate (l- $\alpha$ -Acetylmethadol (LAAM))
- Levorphanol
- Morphin
- Nalorphin
- Oxycodon
- Pentazocin
- Piritramide
- Alfentanil
- Buprenorphin
- Etorphin
- Fentanyl
- Remifentanil
- Sufentanil

als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren, gegebenenfalls in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

**Gruppe c)** enthaltend:

1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen gemäß  
allgemeiner **Formel I**



5

, worin

10

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder  $\text{OC(O)R}^7$  mit  $\text{R}^7$   
ausgewählt aus  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt  
oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach  
substituiert,

15

$\text{R}^1$  ausgewählt ist aus  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,  
gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach  
substituiert,

20

$\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus  
H oder  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder  
ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen einen gesättigten C<sub>4-7</sub>-Cycloalkylrest bilden, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

5 R<sup>9</sup> bis R<sup>13</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, SH, OR<sup>14</sup>, OCF<sub>3</sub>, SR<sup>14</sup>, NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, SOCH<sub>3</sub>, SOCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CN, COOR<sup>14</sup>, NO<sub>2</sub>, CONR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder  
10 mehrfach substituiert;

mit R<sup>14</sup> ausgewählt aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;  
15 PO(O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, CO(OC<sub>1-5</sub>-Alkyl), CONH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl), CO(C<sub>1-5</sub>-Alkyl), CO-CHR<sup>17</sup>-NHR<sup>18</sup>, CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sup>15</sup>, mit R<sup>15</sup> ortho-OCOC<sub>1-3</sub>-Alkyl oder meta- oder para-CH<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub> mit R<sup>16</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder  
20 ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

mit R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,  
25

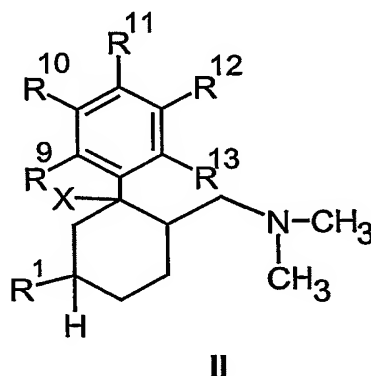
oder

$R^9$  und  $R^{10}$  oder  $R^{10}$  und  $R^{11}$  zusammen einen  $OCH_2O-$ ,  
 $OCH_2CH_2O-$ ,  $OCH=CH-$ ,  $CH=CHO-$ ,  $CH=C(CH_3)O-$ ,  
 $OC(CH_3)=CH-$ ,  $(CH_2)_4-$  oder  $OCH=CHO$ -Ring bilden,

als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch  
 verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch  
 verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit  
 Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form  
 der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen  
 ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen  
 Enantiomers oder Diastereomers;

**Gruppe d)** enthaltend:

substituierte 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-  
 cyclohexanverbindungen gemäß allgemeiner **Formel II**



, worin



X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder  $\text{OC(O)R}^7$  mit  $\text{R}^7$  ausgewählt aus  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

5

$\text{R}^1$  ausgewählt ist aus  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl, Benzyl,  $\text{CF}_3$ , OH,  $\text{OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{O-C}_{1-4}$ -Alkyl, Cl oder F und

10

$\text{R}^9$  bis  $\text{R}^{13}$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , OH, SH,  $\text{OR}^{14}$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SR}^{14}$ ,  $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ,  $\text{SOCH}_3$ ,  $\text{SOCF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CF}_3$ , CN,  $\text{COOR}^{14}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ ;  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

15

mit  $\text{R}^{14}$  ausgewählt aus  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;  $\text{PO(O-C}_{1-4}\text{-Alkyl)}_2$ ,  $\text{CO(OC}_{1-5}\text{-Alkyl)}$ ,

20

$\text{CONH-C}_6\text{H}_4\text{-(C}_{1-3}\text{-Alkyl)}$ ,  $\text{CO(C}_{1-5}\text{-Alkyl)}$ ,  $\text{CO-CHR}^{17}\text{-NHR}^{18}$ ,  $\text{CO-C}_6\text{H}_4\text{-R}^{15}$ , mit  $\text{R}^{15}$  ortho- $\text{OCOC}_{1-3}\text{-Alkyl}$  oder meta- oder para- $\text{CH}_2\text{N(R}^{16})_2$  mit  $\text{R}^{16}$   $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$  und  $\text{R}^{16}$  die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

25

mit  $\text{R}^{17}$  und  $\text{R}^{18}$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H;  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,

gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

5

oder

10

$R^9$  und  $R^{10}$  oder  $R^{10}$  und  $R^{11}$  zusammen einen  $OCH_2O$ -,  $OCH_2CH_2O$ -,  $OCH=CH$ -,  $CH=CHO$ -,  $CH=C(CH_3)O$ -,  $OC(CH_3)=CH$ -,  $(CH_2)_4$ - oder  $OCH=CHO$ -Ring bilden, als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

15

**und/oder**

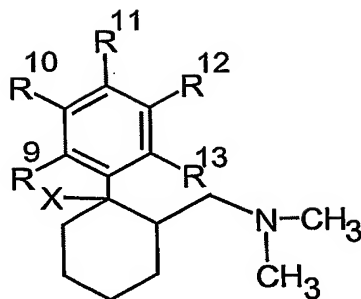
20

**Gruppe e)** enthaltend:

6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen gemäß allgemeiner **Formel III**

25

30



III

, worin

5

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder  $\text{OC(O)R}^7$  mit  $\text{R}^7$  ausgewählt aus  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, und

10

$\text{R}^9$  bis  $\text{R}^{13}$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , OH, SH,  $\text{OR}^{14}$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SR}^{14}$ ,  $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ,  $\text{SOCH}_3$ ,  $\text{SOCF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CF}_3$ , CN,  $\text{COOR}^{14}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

15

20

mit  $\text{R}^{14}$  ausgewählt aus  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;  $\text{PO}(\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2$ ,  $\text{CO}(\text{OC}_{1-5}\text{-Alkyl})$ ,  $\text{CONH-C}_6\text{H}_4\text{-(C}_{1-3}\text{-Alkyl)}$ ,  $\text{CO}(\text{C}_{1-5}\text{-Alkyl})$ ,  $\text{CO-CHR}^{17}$ -

5 NHR<sup>18</sup>, CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sup>15</sup>, mit R<sup>15</sup> ortho-OCOC<sub>1-3</sub>-Alkyl oder meta- oder para-CH<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub> mit R<sup>16</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

10 mit R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

15 oder

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> oder R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> zusammen einen OCH<sub>2</sub>O-, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH<sub>3</sub>)O-, OC(CH<sub>3</sub>)=CH-, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- oder OCH=CHO-Ring bilden,

20 mit der Maßgabe, daß, wenn R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen, und einer von R<sup>10</sup> oder R<sup>12</sup> H und der andere OCH<sub>3</sub> entspricht, X nicht OH sein darf,

25 als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

30

und mit wenigstens einer der **Verbindungen B**, ausgewählt aus:

5 Venlafaxin, Fesoterodin, Solifenacin (YM906), Cizolirtine, Resiniferatoxin, Nitro-Flurbiprofen, HCT1026, Talnetant, TAK-637, SL 251039, R 450, Rec 15/3079, (-)-DDMS, NS-8 und/oder DRP-001,

10 als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren, gegebenenfalls in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

15

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

20 2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung A in Gruppe a)** ausgewählt ist aus:

25 Tramadol, (+)-Tramadol, (+)-O-Demethyltramadol oder (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol, vorzugsweise Tramadol oder (+)-Tramadol, insbesondere (+)-Tramadol.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung A in Gruppe b)** ausgewählt ist aus:

30

- Codein

- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Diphenoxylat
- Ethylmorphin
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Pethidin (Meperidine)
- Tilidin
- Viminol
- Butorphanol
- Dezocin
- Nalorphin
- Pentazocin
- Buprenorphin

, vorzugsweise

- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Tilidin
- Buprenorphin

- 5      4.      Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung A in Gruppe c)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß **Formel I** für die gilt:

X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH<sub>3</sub> oder H, vorzugsweise OH, F, OC(O)CH<sub>3</sub> oder H,

**und/oder**

5

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus

10

C<sub>1-4</sub>-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> oder t-Butyl, insbesondere CH<sub>3</sub> oder C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

**und/oder**

15

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, i-Propyl oder t-Butyl, insbesondere H oder CH<sub>3</sub>, vorzugsweise R<sup>3</sup> = H,

20

oder

25

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen einen C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylrest bilden, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, vorzugsweise gesättigt und unsubstituiert, insbesondere Cyclohexyl.

**und/oder**

30

R<sup>9</sup> bis R<sup>13</sup>, wobei 3 oder 4 der Reste R<sup>9</sup> bis R<sup>13</sup> H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, mit R<sup>14</sup> ausgewählt aus C<sub>1-3</sub>-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

5

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> oder SCH<sub>3</sub>

oder R<sup>12</sup> und R<sup>11</sup> einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

10

insbesondere

wenn R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen, einer von R<sup>10</sup> oder R<sup>12</sup> auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

15

Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, vorzugsweise OH, CF<sub>2</sub>H, OCH<sub>3</sub> oder SCH<sub>3</sub>

oder,

20

wenn R<sup>9</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen und R<sup>11</sup> OH, OCH<sub>3</sub>, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R<sup>10</sup> oder R<sup>12</sup> auch H entspricht, während der andere OH, OCH<sub>3</sub>, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

25

oder,

wenn R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen, R<sup>11</sup> ausgewählt ist aus CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, Cl oder F, vorzugsweise F,

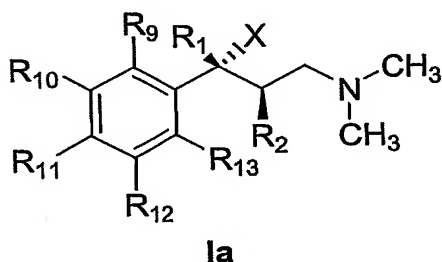
30

oder,



wenn  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  H entsprechen, einer von  $R^9$  oder  $R^{13}$  auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH,  $OC_2H_5$  oder  $OC_3H_7$ .

5. Verwendung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der **Formel I** mit  $R^3 = H$  in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration **1a**



vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden

**und/oder**

daß die Verbindungen der **Formel I** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß **Verbindung A** ausgewählt aus folgender Gruppe verwendet wird:

- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-me-

- thyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
  - (2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
  - (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol,
  - (3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol,
  - (2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
  - (1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
  - (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
  - (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
  - (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,
  - (+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propylester,
  - (1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol,
  - (2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
  - (+)-(2R,3R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
  - (2RS,3RS)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol und
  - (+)-(2R,3R)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

- 5 7. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung A in Gruppe d)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß **Formel II** für die gilt, daß:

X ausgewählt ist aus

- 10 OH, F, Cl, OC(O)CH<sub>3</sub> oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere OH,

und/oder

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus

5

C<sub>1-4</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub>, OH, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Cl oder F, vorzugsweise OH, CF<sub>3</sub> oder CH<sub>3</sub>,

und/oder

10

R<sup>9</sup> bis R<sup>13</sup>, wobei 3 oder 4 der Reste R<sup>9</sup> bis R<sup>13</sup> H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15

H, Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, mit R<sup>14</sup> ausgewählt aus C<sub>1-3</sub>-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> oder SCH<sub>3</sub>

20

oder R<sup>12</sup> und R<sup>11</sup> einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden,

insbesondere

25

wenn R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen, einer von R<sup>10</sup> oder R<sup>12</sup> auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, vorzugsweise OH, CF<sub>2</sub>H, OR<sup>14</sup> oder SCH<sub>3</sub>, insbesondere OH oder OC<sub>1-3</sub>-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH<sub>3</sub>,

30

oder,

wenn  $R^9$  und  $R^{13}$  H entsprechen und  $R^{11}$  OH,  $OCH_3$ , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von  $R^{10}$  oder  $R^{12}$  auch H entspricht, während der andere OH,  $OCH_3$ , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

oder,

wenn  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$  und  $R^{13}$  H entsprechen,  $R^{11}$  ausgewählt ist aus  $CF_3$ ,  $CF_2H$ , Cl oder F, vorzugsweise F,

oder,

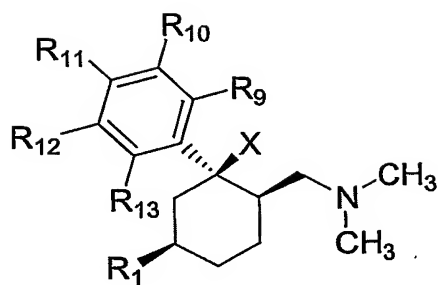
wenn  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  H entsprechen, einer von  $R^9$  oder  $R^{13}$  auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH,  $OC_2H_5$  oder  $OC_3H_7$ ,

ganz insbesondere bevorzugt,

wenn  $R^9$ ,  $R^{11}$  und  $R^{13}$  H entsprechen, einer von  $R^{10}$  oder  $R^{12}$  auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, SH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{14}$  oder  $SR^{14}$ , vorzugsweise OH oder  $OR^{14}$ , insbesondere OH oder  $OC_{1-3}$ -Alkyl, vorzugsweise OH oder  $OCH_3$ .

8. Verwendung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der **Formel II** in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration IIa



IIa

5 vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden,

**und/oder**

10 daß die Verbindungen der **Formel II** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

15 9. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß **Verbindung A** ausgewählt aus folgender Gruppe verwendet wird:

- (1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (+)-(1R,3R,6R)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (1RS,3SR,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (+)-(1R,2R,5S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-methyl-cyclohexyl)-phenol oder
- (1RS,2RS,5RS)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-trifluoromethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

10. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die  
**Verbindung A in Gruppe e)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß  
**Formel III** für die gilt, daß:

X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH<sub>3</sub> oder H, vorzugsweise OH, F oder H,  
insbesondere F oder H.

**und/oder**

R<sup>9</sup> bis R<sup>13</sup>, wobei 3 oder 4 der Reste R<sup>9</sup> bis R<sup>13</sup> H entsprechen  
müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl, gesättigt und  
unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, mit  
R<sup>14</sup> ausgewählt aus C<sub>1-3</sub>-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert,  
verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> oder SCH<sub>3</sub>

oder R<sup>12</sup> und R<sup>11</sup> einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere dadurch gekennzeichnet, daß,

wenn R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen, einer von R<sup>10</sup> oder R<sup>12</sup>  
auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, vorzugsweise OH, CF<sub>2</sub>H, OR<sup>14</sup> oder SCH<sub>3</sub>, insbesondere OH oder OC<sub>1-3</sub>-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH<sub>3</sub>,

5 oder,

wenn R<sup>9</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen und R<sup>11</sup> OH, OCH<sub>3</sub>, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R<sup>10</sup> oder R<sup>12</sup> auch H entspricht, während der andere OH, OCH<sub>3</sub>, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

10

oder,

wenn R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen, R<sup>11</sup> ausgewählt ist aus CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, Cl oder F, vorzugsweise F,

15

oder,

wenn R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> H entsprechen, einer von R<sup>9</sup> oder R<sup>13</sup> auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> oder OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,

20

ganz insbesondere bevorzugt,

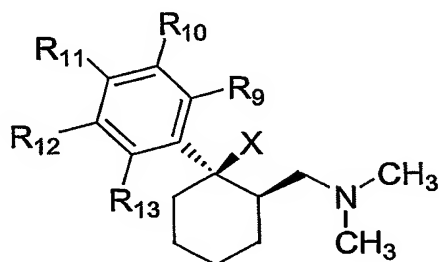
wenn R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen, einer von R<sup>10</sup> oder R<sup>12</sup> auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

25

Cl, F, OH, SH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, vorzugsweise OH oder OR<sup>14</sup>, insbesondere OH oder OC<sub>1-3</sub>-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH<sub>3</sub>.

30

11. Verwendung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der **Formel III** in Form ihrer Diastereomeren mit der relativen Konfiguration **IIIa**

**IIIa**

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden

**und/oder**

, daß die Verbindungen der **Formel III** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

12. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß **Verbindung A** ausgewählt aus folgender Gruppe verwendet wird:

- (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-phenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol  
oder
- (-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.



13. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung B** ausgewählt ist aus:

5 Fesoterodin, Solifenacin (YM905), Cizolirtine, Resiniferatoxin oder Venlafaxin.

14. Wirkstoffkombination aus wenigstens einer der **Verbindungen A** und wenigstens einer der **Verbindungen B**, mit **Verbindung A**  
10 ausgewählt aus:

**Gruppe a)** enthaltend:

15 Tramadol, O-Demethyltramadol oder O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder  
20 Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

**Gruppe b)** enthaltend:

- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Diphenoxylat
- Ethylmorphin
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Pethidin (Meperidine)

- Tilidin
- Tramadol
- Viminol
- Butorphanol
- Dextromoramid
- Dezocin
- Diacetylmorphin (Heroin)
- Hydrocodon
- Hydromorphon
- Ketobemidon
- Levomethadon
- Levomethadyl-Acetate ( $l$ - $\alpha$ -Acetylmethadol (LAAM))
- Levorphanol
- Morphin
- Nalorphin
- Oxycodon
- Pentazocin
- Piritramide
- Alfentanil
- Buprenorphin
- Etorphin
- Fentanyl
- Remifentanil
- Sufentanil

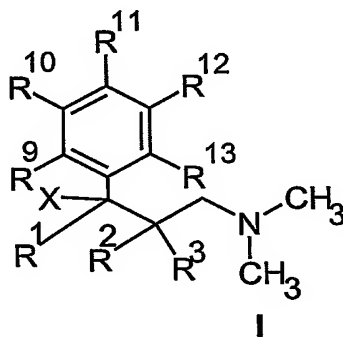
als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren, gegebenenfalls in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder

Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder  
Diastereomers;

**Gruppe c)** enthaltend:

5

1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen gemäß  
allgemeiner **Formel I**



10

, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder  $\text{OC(O)R}^7$  mit  $\text{R}^7$   
ausgewählt aus  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt  
oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach  
substituiert,

15

$\text{R}^1$  ausgewählt ist aus  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,  
gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach  
substituiert,

20

$\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus  
H oder  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder  
ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

5  $R^2$  und  $R^3$  zusammen einen gesättigten  $C_{4-7}$ -Cycloalkylrest bilden, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

$R^9$  bis  $R^{13}$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , OH, SH,  $OR^{14}$ ,  $OCF_3$ ,  $SR^{14}$ ,  $NR^{17}R^{18}$ ,  $SOCH_3$ ,  $SOCF_3$ ,  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2CF_3$ , CN, 10  $COOR^{14}$ ,  $NO_2$ ,  $CONR^{17}R^{18}$ ,  $C_{1-6}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

15 mit  $R^{14}$  ausgewählt aus  $C_{1-6}$ -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;  $PO(O-C_{1-4}\text{-Alkyl})_2$ ,  $CO(OC_{1-5}\text{-Alkyl})$ ,  $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}\text{-Alkyl})$ ,  $CO(C_{1-5}\text{-Alkyl})$ ,  $CO-CHR^{17}-$  20  $NHR^{18}$ ,  $CO-C_6H_4-R^{15}$ , mit  $R^{15}$  ortho- $OCOC_{1-3}\text{-Alkyl}$  oder meta- oder para- $CH_2N(R^{16})_2$  mit  $R^{16}$   $C_{1-4}$ -Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  und  $R^{16}$  die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach 25 substituiert sein können;

mit  $R^{17}$  und  $R^{18}$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H;  $C_{1-6}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder

mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

5

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> oder R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> zusammen einen OCH<sub>2</sub>O-, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH<sub>3</sub>)O-, OC(CH<sub>3</sub>)=CH-, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- oder OCH=CHO-Ring bilden,

10

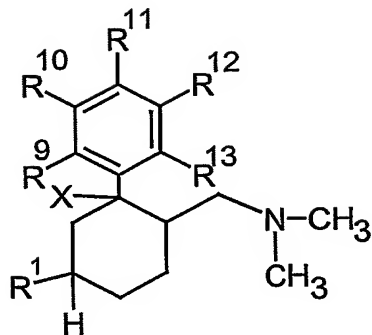
als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

15

**Gruppe d)** enthaltend:

20

substituierte 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen gemäß allgemeiner **Formel II**



II

, worin

5

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder  $\text{OC(O)R}^7$  mit  $\text{R}^7$  ausgewählt aus  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

10

$\text{R}^1$  ausgewählt ist aus  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl, Benzyl,  $\text{CF}_3$ , OH,  $\text{OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{O-C}_{1-4}$ -Alkyl, Cl oder F und

15

$\text{R}^9$  bis  $\text{R}^{13}$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , OH, SH,  $\text{OR}^{14}$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SR}^{14}$ ,  $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ,  $\text{SOCH}_3$ ,  $\text{SOCF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CF}_3$ , CN,  $\text{COOR}^{14}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ ;  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

20

mit  $\text{R}^{14}$  ausgewählt aus  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

5 PO(O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, CO(OC<sub>1-5</sub>-Alkyl),  
 CONH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl), CO(C<sub>1-5</sub>-Alkyl), CO-CHR<sup>17</sup>-  
 NHR<sup>18</sup>, CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sup>15</sup>, mit R<sup>15</sup> ortho-OCOC<sub>1-3</sub>-Alkyl oder  
 meta- oder para-CH<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub> mit R<sup>16</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder  
 4-Morpholino, wobei in den Resten R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> die  
 Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder  
 ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach  
 substituiert sein können;

10 mit R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> jeweils unabhängig voneinander  
 ausgewählt aus H; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,  
 gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder  
 mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl,  
 jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

15

oder

20 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> oder R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> zusammen einen OCH<sub>2</sub>O-,  
 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH<sub>3</sub>)O-,  
 OC(CH<sub>3</sub>)=CH-, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- oder OCH=CHO-Ring bilden,  
 als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch  
 verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch  
 verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit  
 Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form  
 25 der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen  
 ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen  
 Enantiomers oder Diastereomers;

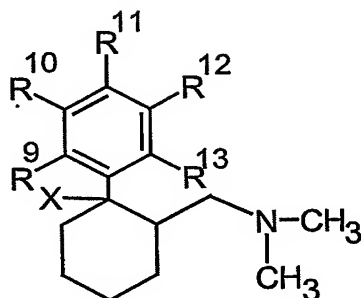
und/oder

30

Gruppe e) enthaltend:

6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen gemäß allgemeiner Formel III

5



III

, worin

10

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder  $\text{OC(O)R}^7$  mit  $\text{R}^7$  ausgewählt aus  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, und

15

$\text{R}^9$  bis  $\text{R}^{13}$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , OH, SH,  $\text{OR}^{14}$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SR}^{14}$ ,  $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ,  $\text{SOCH}_3$ ,  $\text{SOCF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CF}_3$ , CN,  $\text{COOR}^{14}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ ;  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, verzweigt oder

20

unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;



5 mit R<sup>14</sup> ausgewählt aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; PO(O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, CO(OC<sub>1-5</sub>-Alkyl), CONH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl), CO(C<sub>1-5</sub>-Alkyl), CO-CHR<sup>17</sup>-NHR<sup>18</sup>, CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sup>15</sup>, mit R<sup>15</sup> ortho-OCOC<sub>1-3</sub>-Alkyl oder meta- oder para-CH<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub> mit R<sup>16</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

15 mit R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

20 oder

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> oder R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> zusammen einen OCH<sub>2</sub>O-, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH<sub>3</sub>)O-, OC(CH<sub>3</sub>)=CH-, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- oder OCH=CHO-Ring bilden,

25 mit der Maßgabe, daß, wenn R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen, und einer von R<sup>10</sup> oder R<sup>12</sup> H und der andere OCH<sub>3</sub> entspricht, X nicht OH sein darf,

30 als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer physiologisch

5       verträglichen sauren und basischen Salze bzw. Salze mit  
Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw. Säuren; in Form  
der Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen  
ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen  
Enantiomers oder Diastereomers;

**und** mit wenigstens einer der **Verbindungen B**, ausgewählt aus:

10       Venlafaxin, Fesoterodin, Solifenacin (YM905), Cizolirtine,  
Resiniferatoxin, Nitro-Flurbiprofen, HCT1026, Talnetant,  
TAK-637, SL 251039, R 450, Rec 15/3079, (-)-DDMS, NS-  
8 und/oder DRP-001,

15       als freie Base oder Säure und/oder in Form physiologisch  
verträglicher Salze, insbesondere in Form ihrer  
physiologisch verträglichen sauren und basischen Salze  
bzw. Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen bzw.  
Säuren, gegebenenfalls in Form der Enantiomere,  
Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer  
20       Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen  
Enantiomers oder Diastereomers.

15.   Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet,  
daß die **Verbindung A** in **Gruppe a)** ausgewählt ist aus:

25       Tramadol, (+)-Tramadol, (+)-O-Demethyltramadol oder (+)-O-  
desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol,  
vorzugsweise Tramadol oder (+)-Tramadol,  
insbesondere (+)-Tramadol.

30       16.   Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet,  
daß die **Verbindung A** in **Gruppe b)** ausgewählt ist aus:

- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Diphenoxylat
- Ethylmorphin
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Pethidin (Meperidine)
- Tilidin
- Viminol
- Butorphanol
- Dezocin
- Nalorphin
- Pentazocin
- Buprenorphin

, vorzugsweise

- Codein
- Dextropropoxyphen
- Dihydrocodein
- Meptazinol
- Nalbuphin
- Tilidin
- Buprenorphin

5

17. Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung A** in **Gruppe c)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß **Formel I** für die gilt, daß:

X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH<sub>3</sub> oder H, vorzugsweise OH, F, OC(O)CH<sub>3</sub>  
oder H,

5

**und/oder**

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus

10

C<sub>1-4</sub>-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder  
unverzweigt; vorzugsweise CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> oder t-Butyl,  
insbesondere CH<sub>3</sub> oder C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

**und/oder**

15

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20

H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder  
unverzweigt; vorzugsweise H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, i-Propyl oder t-Butyl,  
insbesondere H oder CH<sub>3</sub>, vorzugsweise R<sup>3</sup> = H,

oder

25

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen einen C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylrest bilden, gesättigt  
oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach  
substituiert, vorzugsweise gesättigt und unsubstituiert,  
insbesondere Cyclohexyl.

**und/oder**

30

$R^9$  bis  $R^{13}$ , wobei 3 oder 4 der Reste  $R^9$  bis  $R^{13}$  H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, Cl, F, OH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$  oder  $C_{1-4}$ -Alkyl, gesättigt und  
5 unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;  $OR^{14}$  oder  $SR^{14}$ , mit  
 $R^{14}$  ausgewählt aus  $C_{1-3}$ -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert,  
verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$  oder  $SCH_3$

10 oder  $R^{12}$  und  $R^{11}$  einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere

15 wenn  $R^9$ ,  $R^{11}$  und  $R^{13}$  H entsprechen, einer von  $R^{10}$  oder  $R^{12}$   
auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{14}$  oder  $SR^{14}$ , vorzugsweise OH,  
 $CF_2H$ ,  $OCH_3$  oder  $SCH_3$

20 oder,

wenn  $R^9$  und  $R^{13}$  H entsprechen und  $R^{11}$  OH,  $OCH_3$ , Cl oder F,  
vorzugsweise Cl, entspricht, einer von  $R^{10}$  oder  $R^{12}$  auch H  
25 entspricht, während der andere OH,  $OCH_3$ , Cl oder F,  
vorzugsweise Cl, entspricht,

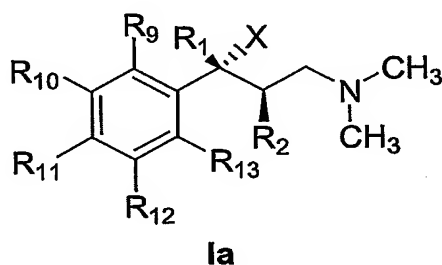
oder,

30 wenn  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$  und  $R^{13}$  H entsprechen,  $R^{11}$  ausgewählt ist  
aus  $CF_3$ ,  $CF_2H$ , Cl oder F, vorzugsweise F,

oder,

wenn  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  H entsprechen, einer von  $R^9$  oder  $R^{13}$  auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH,  $OC_2H_5$  oder  $OC_3H_7$ .

18. Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der **Formel I** mit  $R^3 = H$  in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia



vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer

**und/oder**

daß die Verbindungen der **Formel I** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer vorliegen.

19. Wirkstoffkombination gemäß einem der Ansprüche 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung A** ausgewählt ist aus folgender Gruppe:

- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol,
- (3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propylester,
- (1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (2RS,3RS)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol und
- (+)-(2R,3R)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

- 5 20. Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung A** in **Gruppe d)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß **Formel II** für die gilt, daß:

X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH<sub>3</sub> oder H, vorzugsweise OH, F oder H,  
insbesondere OH,

**und/oder**

5

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus

C<sub>1-4</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub>, OH, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Cl oder F, vorzugsweise OH,  
CF<sub>3</sub> oder CH<sub>3</sub>,

10

**und/oder**

R<sup>9</sup> bis R<sup>13</sup>, wobei 3 oder 4 der Reste R<sup>9</sup> bis R<sup>13</sup> H entsprechen  
müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15

H, Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl, gesättigt und  
unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, mit  
R<sup>14</sup> ausgewählt aus C<sub>1-3</sub>-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert,  
verzweigt oder unverzweigt;

20

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> oder SCH<sub>3</sub>

oder R<sup>12</sup> und R<sup>11</sup> einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden,

25

insbesondere

wenn R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen, einer von R<sup>10</sup> oder R<sup>12</sup>  
auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:



Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, vorzugsweise OH, CF<sub>2</sub>H, OR<sup>14</sup> oder SCH<sub>3</sub>, insbesondere OH oder OC<sub>1-3</sub>-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH<sub>3</sub>,

5 oder,

wenn R<sup>9</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen und R<sup>11</sup> OH, OCH<sub>3</sub>, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R<sup>10</sup> oder R<sup>12</sup> auch H entspricht, während der andere OH, OCH<sub>3</sub>, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

10

oder,

wenn R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen, R<sup>11</sup> ausgewählt ist aus CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, Cl oder F, vorzugsweise F,

15

oder,

wenn R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> H entsprechen, einer von R<sup>9</sup> oder R<sup>13</sup> auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> oder OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,

20

ganz insbesondere bevorzugt,

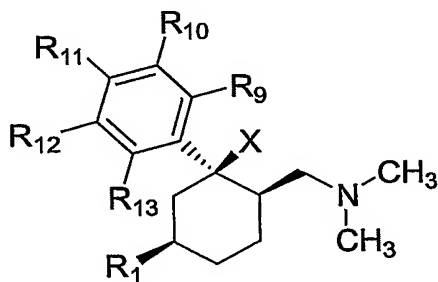
wenn R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>13</sup> H entsprechen, einer von R<sup>10</sup> oder R<sup>12</sup> auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

25

Cl, F, OH, SH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, vorzugsweise OH oder OR<sup>14</sup>, insbesondere OH oder OC<sub>1-3</sub>-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH<sub>3</sub>.

30

21. Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der **Formel II** in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration **IIa**

**IIa**

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer,

**und/oder**

daß die Verbindungen der **Formel II** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer vorliegen.

22. Wirkstoffkombination gemäß einem der Ansprüche 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, daß **Verbindung A** ausgewählt ist aus folgender Gruppe:

- (1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (+)-(1R,3R,6R)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (1RS,3SR,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol,
- (+)-(1R,2R,5S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-me-

- thyl-cyclohexyl)-phenol oder
- (1RS,2RS,5RS)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-5-tri-fluoromethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

23. Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet,  
5 daß die **Verbindung A** in **Gruppe e)** ausgewählt ist aus Verbindungen gemäß **Formel III** für die gilt, daß:

X ausgewählt ist aus

- 10 OH, F, Cl, OC(O)CH<sub>3</sub> oder H, vorzugsweise OH, F oder H, insbesondere F oder H.

**und/oder**

- 15 R<sup>9</sup> bis R<sup>13</sup>, wobei 3 oder 4 der Reste R<sup>9</sup> bis R<sup>13</sup> H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

- 20 H, Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub> oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, mit R<sup>14</sup> ausgewählt aus C<sub>1-3</sub>-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> oder SCH<sub>3</sub>

- 25 oder R<sup>12</sup> und R<sup>11</sup> einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere dadurch gekennzeichnet, daß,

wenn  $R^9$ ,  $R^{11}$  und  $R^{13}$  H entsprechen, einer von  $R^{10}$  oder  $R^{12}$  auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

5 Cl, F, OH,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{14}$  oder  $SR^{14}$ , vorzugsweise OH,  $CF_2H$ ,  $OR^{14}$  oder  $SCH_3$ , insbesondere OH oder  $OC_{1-3}$ -Alkyl, vorzugsweise OH oder  $OCH_3$ ,

oder,

10 wenn  $R^9$  und  $R^{13}$  H entsprechen und  $R^{11}$  OH,  $OCH_3$ , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von  $R^{10}$  oder  $R^{12}$  auch H entspricht, während der andere OH,  $OCH_3$ , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

15 oder,

wenn  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$  und  $R^{13}$  H entsprechen,  $R^{11}$  ausgewählt ist aus  $CF_3$ ,  $CF_2H$ , Cl oder F, vorzugsweise F,

20 oder,

wenn  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  H entsprechen, einer von  $R^9$  oder  $R^{13}$  auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH,  $OC_2H_5$  oder  $OC_3H_7$ ,

25

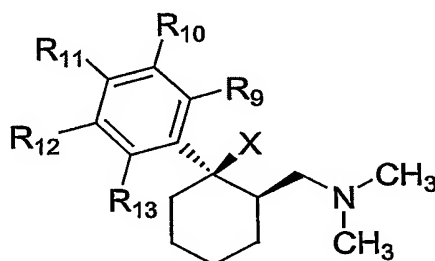
ganz insbesondere bevorzugt,

wenn  $R^9$ ,  $R^{11}$  und  $R^{13}$  H entsprechen, einer von  $R^{10}$  oder  $R^{12}$  auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

30

Cl, F, OH, SH, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, vorzugsweise OH oder OR<sup>14</sup>, insbesondere OH oder OC<sub>1-3</sub>-Alkyl, vorzugsweise OH oder OCH<sub>3</sub>.

- 5      24. Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der **Formel III** in Form ihrer Diastereomeren mit der relativen Konfiguration IIIa



IIIa

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer

**und/oder**

, daß die Verbindungen der **Formel III** in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer vorliegen.

25. Wirkstoffkombination gemäß einem der Ansprüche 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung A** ausgewählt ist aus folgender Gruppe:

- (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-fluoro-cyclohexyl)-phenol,

- (+)-(1S,2S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol  
oder
- (-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

- 5      26. Wirkstoffkombination gemäß einem der Ansprüche 14 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß die **Verbindung B** ausgewählt ist aus:

Fesoterodin, Solifenacin (YM905), Resiniferatoxin, Cizolirtine oder Venlafaxin.

- 10      27. Arzneimittel, vorzugsweise zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, enthaltend eine Wirkstoffkombination gemäß einem der Ansprüche 14 bis 26 sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05529

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/135 A61K31/137 A61K31/485

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 199 47 747 A (GRUENENTHAL GMBH) 12 April 2001 (2001-04-12)  claims 1,2	1,2, 13-15, 26,27
Y	PANDITA R K ET AL: "Actions of tramadol on the micturition reflex in awake, freely moving rats." NEUROUROLOGY AND URODYNAMICS, vol. 20, no. 4, 2001, pages 439-440, XP008020732 31st Annual Meeting of the International Continence Society; Seoul, South Korea; September 18-21, 2001 ISSN: 0733-2467 * Seite 440, Absatz "Conclusions" *  -/-	1,2, 13-15, 26,27

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 August 2003

Date of mailing of the international search report

25/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beranová, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05529

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>US 5 658 908 A (MCNUTT JR ROBERT WALTON ET AL) 19 August 1997 (1997-08-19)</p> <p>column 6, line 22 - line 24 column 14, line 48</p>	1,3,13, 14,16, 26,27
Y	<p>MALINOVSKY J-M ET AL: "THE URODYNAMIC EFFECTS OF INTRAVENOUS OPIOIDS AND KETOPROFEN IN HUMANS" ANESTHESIA AND ANALGESIA, WILLIAMS AND WILKINS, BALTIMORE, MD, US, vol. 87, no. 2, August 1998 (1998-08), pages 456-461, XP001064299 ISSN: 0003-2999 * Seite 460, linke Spalte, letzter Absatz *</p>	1,3,13, 14,16, 26,27
Y	<p>PALMER K R ET AL: "DOUBLE-BLIND CROSS-OVER STUDY COMPARING LOPERAMIDE CODEINE AND DIPHENOXYLATE IN THE TREATMENT OF CHRONIC DIARRHEA" GASTROENTEROLOGY, SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA,, US, vol. 79, no. 6, December 1980 (1980-12), pages 1272-1275, XP001065241 ISSN: 0016-5085 * Seite 1275, linke Spalte, letzter Absatz *</p>	1,3,13, 14,16, 26,27
Y	<p>DURAND A ET AL: "Drug therapy for urinary incontinence" PRESSE MEDICALE 06 MAY 2000 FRANCE, vol. 29, no. 16, 6 May 2000 (2000-05-06), pages 917-922, XP008020716 ISSN: 0755-4982 page 920, right-hand column, paragraph 2</p>	1,3,13, 14,16, 26,27
Y	<p>EP 1 072 260 A (NOVOSIS PHARMA AG) 31 January 2001 (2001-01-31) claims 1,18</p>	1,13,14, 26,27
Y	<p>RIPPLE MARY G ET AL: "Lethal combination of tramadol and multiple drugs affecting serotonin." AMERICAN JOURNAL OF FORENSIC MEDICINE AND PATHOLOGY, vol. 21, no. 4, December 2000 (2000-12), pages 370-374, XP008020715 ISSN: 0195-7910 page 372, left-hand column, paragraph 2</p>	1,2, 13-15, 26,27
	<p>----- -/--</p>	



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05529

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>KRONER BEVERLY A ET AL: "Pharmacotherapy trials of urinary incontinence in the geriatric patient: A review of current literature findings." JOURNAL OF GERIATRIC DRUG THERAPY, vol. 7, no. 1, 1992, pages 23-55, XP008020717 ISSN: 8756-4629 table 2</p> <p>-----</p>	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/EP03/05529****Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
**see supplemental Sheet additional matter PCT/ISA/210**
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box I.2

The current Claims 1, 13, 14, 26 and 27 relate to a disproportionately large number of possible compounds, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. The search was therefore directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported and disclosed in the above sense, that is the compounds specified in the exemplary embodiments.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/05529

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19947747	A	12-04-2001	DE 19947747 A1	12-04-2001
			AU 7907600 A	10-05-2001
			CA 2386381 A1	12-04-2001
			WO 0124783 A2	12-04-2001
			EP 1217998 A2	03-07-2002
			HU 0202776 A2	28-02-2003
			JP 2003510350 T	18-03-2003
			US 2003069314 A1	10-04-2003
US 5658908	A	19-08-1997	AT 237597 T	15-05-2003
			AU 675928 B2	27-02-1997
			AU 3457393 A	01-09-1993
			CA 2129046 A1	05-08-1993
			DE 69332882 D1	22-05-2003
			DK 649414 T3	11-08-2003
			EP 0649414 A1	26-04-1995
			WO 9315062 A1	05-08-1993
			IL 104582 A	30-10-1998
			JP 3109832 B2	20-11-2000
			JP 7503247 T	06-04-1995
			NZ 246916 A	27-08-1996
			US 5681830 A	28-10-1997
			US 5574159 A	12-11-1996
			US 5854249 A	29-12-1998
			US 2002052007 A1	02-05-2002
			ZA 9300717 A	02-08-1994
EP 1072260	A	31-01-2001	DE 19934523 A1	25-01-2001
			EP 1072260 A1	31-01-2001

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/135 A61K31/137 A61K31/485

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 199 47 747 A (GRUENENTHAL GMBH) 12. April 2001 (2001-04-12)  Ansprüche 1,2	1,2, 13-15, 26,27
Y	PANDITA R K ET AL: "Actions of tramadol on the micturition reflex in awake, freely moving rats." NEUROUROLOGY AND URODYNAMICS, Bd. 20, Nr. 4, 2001, Seiten 439-440, XP008020732 31st Annual Meeting of the International Continence Society; Seoul, South Korea; September 18-21, 2001 ISSN: 0733-2467 * Seite 440, Absatz "Conclusions" *  --- -/--	1,2, 13-15, 26,27



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. August 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

25/09/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Beranová, P

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>US 5 658 908 A (MCNUTT JR ROBERT WALTON ET AL) 19. August 1997 (1997-08-19)</p> <p>Spalte 6, Zeile 22 – Zeile 24 Spalte 14, Zeile 48</p> <p>----</p>	<p>1,3,13, 14,16, 26,27</p>
Y	<p>MALINOVSKY J-M ET AL: "THE URODYNAMIC EFFECTS OF INTRAVENOUS OPIOIDS AND KETOPROFEN IN HUMANS" ANESTHESIA AND ANALGESIA, WILLIAMS AND WILKINS, BALTIMORE, MD, US, Bd. 87, Nr. 2, August 1998 (1998-08), Seiten 456-461, XP001064299 ISSN: 0003-2999 * Seite 460, linke Spalte, letzter Absatz *</p> <p>----</p>	<p>1,3,13, 14,16, 26,27</p>
Y	<p>PALMER K R ET AL: "DOUBLE-BLIND CROSS-OVER STUDY COMPARING LOPERAMIDE CODEINE AND DIPHENOXYLATE IN THE TREATMENT OF CHRONIC DIARRHEA" GASTROENTEROLOGY, SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA,, US, Bd. 79, Nr. 6, Dezember 1980 (1980-12), Seiten 1272-1275, XP001065241 ISSN: 0016-5085 * Seite 1275, linke Spalte, letzter Absatz *</p> <p>----</p>	<p>1,3,13, 14,16, 26,27</p>
Y	<p>DURAND A ET AL: "Drug therapy for urinary incontinence" PRESSE MEDICALE 06 MAY 2000 FRANCE, Bd. 29, Nr. 16, 6. Mai 2000 (2000-05-06), Seiten 917-922, XP008020716 ISSN: 0755-4982 Seite 920, rechte Spalte, Absatz 2</p> <p>----</p>	<p>1,3,13, 14,16, 26,27</p>
Y	<p>EP 1 072 260 A (NOVOSIS PHARMA AG) 31. Januar 2001 (2001-01-31) Ansprüche 1,18</p> <p>----</p>	<p>1,13,14, 26,27</p>
Y	<p>RIPPLE MARY G ET AL: "Lethal combination of tramadol and multiple drugs affecting serotonin." AMERICAN JOURNAL OF FORENSIC MEDICINE AND PATHOLOGY, Bd. 21, Nr. 4, Dezember 2000 (2000-12), Seiten 370-374, XP008020715 ISSN: 0195-7910 Seite 372, linke Spalte, Absatz 2</p> <p>----</p> <p>-/--</p>	<p>1,2, 13-15, 26,27</p>

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>KRONER BEVERLY A ET AL: "Pharmacotherapy trials of urinary incontinence in the geriatric patient: A review of current literature findings." JOURNAL OF GERIATRIC DRUG THERAPY, Bd. 7, Nr. 1, 1992, Seiten 23-55, XP008020717 ISSN: 8756-4629 Tabelle 2</p> <p>-----</p>	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/05529

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. —  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. —  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. —  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: —

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.



## Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1, 13, 14, 26 und 27 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Verbindungen, wie sie in den Ausführungsbeispielen angegeben sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05529

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19947747 A	12-04-2001	DE 19947747 A1	12-04-2001
		AU 7907600 A	10-05-2001
		CA 2386381 A1	12-04-2001
		WO 0124783 A2	12-04-2001
		EP 1217998 A2	03-07-2002
		HU 0202776 A2	28-02-2003
		JP 2003510350 T	18-03-2003
		US 2003069314 A1	10-04-2003
US 5658908 A	19-08-1997	AT 237597 T	15-05-2003
		AU 675928 B2	27-02-1997
		AU 3457393 A	01-09-1993
		CA 2129046 A1	05-08-1993
		DE 69332882 D1	22-05-2003
		DK 649414 T3	11-08-2003
		EP 0649414 A1	26-04-1995
		WO 9315062 A1	05-08-1993
		IL 104582 A	30-10-1998
		JP 3109832 B2	20-11-2000
		JP 7503247 T	06-04-1995
		NZ 246916 A	27-08-1996
		US 5681830 A	28-10-1997
		US 5574159 A	12-11-1996
		US 5854249 A	29-12-1998
		US 2002052007 A1	02-05-2002
		ZA 9300717 A	02-08-1994
EP 1072260 A	31-01-2001	DE 19934523 A1	25-01-2001
		EP 1072260 A1	31-01-2001